

Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) **EP 0 864 586 A2**

(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(43) Date de publication:  
16.09.1998 Bulletin 1998/38

(51) Int Cl.<sup>6</sup>: **C08B 37/00**, C08B 15/08,  
B01D 15/08, C07B 57/00

(21) Numéro de dépôt: **98400501.7**

(22) Date de dépôt: **03.03.1998**

(84) Etats contractants désignés:  
**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE**  
Etats d'extension désignés:  
**AL LT LV MK RO SI**

(30) Priorité: **14.03.1997 FR 9703076**

(71) Demandeurs:  
• **INSTITUT FRANCAIS DU PETROLE**  
**92500 Rueil Malmaison (FR)**  
• **Chiralsep Sàrl**  
**76170 La Frenaye (FR)**

(72) Inventeurs:  
• **Duval, Raphael**  
**76330 Notre Dame De Gravenchon (FR)**  
• **Leveque, Hubert**  
**76170 Lillebonne (FR)**

(74) Mandataire: **Andreeff, François**  
**Département Brevets,**  
**Institut Français du Pétrole,**  
**1 & 4 avenue de Bois-Préau**  
**92852 Rueil Malmaison (FR)**

(54) **Composés chiraux, leur synthèse et leur utilisation en support**

(57) L'invention concerne une méthode qui comprend la synthèse de composés bifonctionnels, puis de composés chiraux à partir de ces composés bifonctionnels, ainsi que la synthèse de supports comportant ces composés chiraux, ainsi que l'utilisation desdits supports en préparation ou séparation d'énantiomères, ou en synthèse asymétrique. L'invention concerne aussi

les composés bifonctionnels, leur utilisation en tant que source de polymères fonctionnalisés, et lesdits composés chiraux, ainsi que l'utilisation desdits composés chiraux dans un support chiral sous forme de réseau tridimensionnel ou en séparation et en préparation d'énantiomères, principalement en chromatographie analytique ou préparative, et dans un support utile à la production de molécules chirales par synthèse asymétrique.

**EP 0 864 586 A2**

## Description

L'invention concerne une méthode qui comprend la synthèse de composés bifonctionnels puis de composés chiraux à partir de ces composés bifonctionnels, ainsi que la synthèse de supports comportant ces composés chiraux, habituellement sous forme de réseau chiral tridimensionnel réticulé et possédant généralement un taux de réticulation modulable en fonction du taux de gonflement souhaité, ainsi que l'utilisation desdits supports en préparation ou séparation d'énantiomères, et en synthèse asymétrique. L'invention concerne aussi les composés bifonctionnels, leur utilisation en tant que sources de polymères fonctionnalisés, et lesdits composés chiraux, ainsi que l'utilisation desdits composés chiraux dans un support chiral en séparation et en préparation d'énantiomères, principalement en chromatographie analytique ou préparative, et en synthèse asymétrique.

La séparation d'énantiomères est un domaine en expansion depuis une vingtaine d'années, tant au niveau préparatif qu'au niveau analytique. Ceci est vrai en particulier pour l'utilisation en pharmacie, où la législation impose l'étude séparée des isomères optiques de tout composé chiral entrant dans la composition d'un médicament. Les polysaccharides substitués ont fait l'objet de nombreuses études, et des celluloses déposées physiquement sur support de gel de silice sont commercialisées. De tels composés présentent cependant le désavantage d'être le plus souvent solubles dans les solvants polaires organiques, ce qui limite singulièrement leur utilisation.

Des solutions récentes ont été apportées au problème de la solubilisation, par l'établissement de liaisons covalentes entre le polysaccharide substitué et le support. Kimata et al. ont exposé leurs résultats (Analytical Methods and Instrumentation, vol. 1, 23-29 (1993)) sur une phase stationnaire chirale à base de Cellulose-tris 2,3,6(4-vinyl benzoate) déposée sur gel de silice, puis polymérisée sur le support.

Les données chromatographiques obtenues avec deux mélanges racémiques tests sont les suivantes :

	Support déposé		Support déposé et polymérisé	
	Oxyde de stilbène	1-(1-naphtyl éthanol)	Oxyde de stilbène	1-(1-naphtyl éthanol)
k'1	1,08	2,15	1,04	1,47
k'2	1,66	2,84	1,44	1,80
$\alpha$	1,54	1,32	1,39	1,22
R <sub>s</sub>	3,63	2,34	3,82	1,44

où

- k'1 et k'2 sont les facteurs de capacité, c'est-à-dire qui, si i = 1 ou 2,

$$k'_i = \frac{t_{Ri} - t_o}{t_o}$$

où  $t_{Ri}$  est le temps de rétention du composé i  
et  $t_o$  est le temps mort.

- $\alpha$  est le facteur de sélectivité :

$$\alpha = \frac{t_{R2} - t_o}{t_{R1} - t_o} = \frac{k'2}{k'1}$$

- R<sub>s</sub> est le facteur de résolution:

$$R_s = \frac{1}{4} \left( \frac{\alpha - 1}{\alpha} \right) \left( \frac{k^2}{1 + k^2} \right) (N)^{1/2}$$

où N est le nombre de plateaux

$$N = a \frac{t_R^2}{\omega}$$

avec  $\omega$  largeur de pic à une ordonnée donnée, reliée au carré de l'écart type ou variance  $\sigma^2$  par relation  $\omega^2 = a\sigma^2$  soit

$$N = 16 \left( \frac{t_R}{\omega} \right)^2 = 5,54 \left( \frac{t_R}{\delta} \right)^2$$

On peut observer, entre le support déposé et le support déposé et polymérisé, une baisse systématique des facteurs de sélectivité obtenus: moins 10% sur le transstilbène oxyde ( $\alpha$  varie de 1,54 à 1,39) et moins 25 % pour le 1-(1-naphtyl)éthanol.

Ce phénomène pourrait s'expliquer par une solubilité partielle du support polymérisé du fait d'une polymérisation incomplète due à une réactivité faible du groupement vinyl benzoate dans des conditions réactionnelles mises en oeuvre.

D'autre part, Kimata et al. ne présentent aucun exemple de séparation dans un solvant polaire pur.

Okamoto et al. ont décrit (EP-B-0 155 637) les polymères liés chimiquement à du gel de silice. Ils décrivent en particulier le greffage de cellulose tris 2,3,6-phénylcarbamate sur du gel de silice via un intermédiaire tritylé, puis la réalisation de la liaison covalente, entre le gel de silice et le carbamate de polysaccharide partiellement dérivé, par l'action d'un diisocyanate.

Les résultats des analyses élémentaires effectuées lors des différentes étapes de synthèse sont les suivants (EP-B-0 155 637, page 8 à page 9, ligne 33).

	C %	H %	N%
1. Trityl cellulose déposée sur silice	15,40	1,23	0,09
2. Cellulose détritylée déposée sur silice	3,61	0,60	—
3. Cellulose liée à la silice par toluène 2,4 diisocyanate	—	—	—
4. Cellulose phényl carbamate liée à la silice et lavée THF/chloroforme	3,23	0,27	0,45

La perte en taux de greffage entre la cellulose déposée sur silice(2) et le phénylcarbamate de cellulose lié à la silice (4) est importante sachant que le taux de (4) calculé d'après (2) est de l'ordre de 14 % en carbone. On peut donc estimer la perte en motifs hydrocarbonés à 80 % depuis la réalisation de la liaison covalente, entre le cellulose et la silice, par le bras diisocyanate, suivie de la dérivation des OH avec l'isocyanate de phényle et le lavage final au chloroforme.

Aucun exemple de séparation dans les solvants polaires n'est donné pour le support obtenu.

Okamoto et al. ont décrit (JP 06-206-893) un oligosaccharide lié chimiquement à du gel de silice par l'intermédiaire d'une fonction imine réduite en amine. L'amylose est ensuite régénéré par voie chimioenzymatique à partir de cet oligosaccharide. Les fonctions hydroxyles disponibles sont ensuite dérivées en fonctions carbamates. Aucun exemple de séparation dans un solvant polaire pur n'est donné.

D'autre part, il est intéressant de travailler en surcharge importante de colonne pour des applications préparatives. La possibilité d'utiliser 100 % du matériau chiral sous forme de billes de polymère pur de polysaccharides substitués, au lieu de les déposer physiquement sur support, s'est révélée efficace pour augmenter les rendements massiques des processus de chromatographie chirale préparative. Ainsi les brevets EP-B-348 352, EP-B-316 270 et WO 96/27 639 concernent la réalisation de billes de cellulose pour la séparation d'isomères optiques.

Toutefois, les billes de polymères purs sont solubles dans les solvants polaires comme les solvants halogénés-

le tétrahydrofurane, le dioxane, etc. Il est donc impossible d'utiliser ces solvants purs ou des mélanges avec de fortes proportions de ces derniers, pour réaliser des séparations d'isomères.

Afin de pallier cet inconvénient Francotte et al. ont préconisé la polymérisation par rayonnement de polysaccharides dérivés (WO 96/27 615).

Toutefois, le taux de polymérisation semble difficile à maîtriser dans un tel procédé. Aucun exemple de séparation n'est donné dans un solvant polaire pur.

Minguillon et al. ont décrit la synthèse de carbamates de cellulose partiellement dérivés avec un chlorure d'undécényle. Toutefois, la structure du support n'est pas explicitée (J. of Chromatog. A 728 (1996), 407 - 414 et 415-422).

Lange a décrit (US-A-5 274 167) la polymérisation de dérivés d'acide métacrylique optiquement actifs, la structure du support n'étant pas explicitée. Aucun exemple de séparation dans un solvant polaire pur.

La présente invention concerne la préparation de nouveaux composés chiraux et leur utilisation dans la préparation ou la séparation d'énantiomères, en particulier sur support ou en billes de polymères.

Les supports chiraux sont obtenus sous forme de billes de polymère pur de composé chirale habituellement polymérisé et réticulé de préférence en un réseau osidique tridimensionnel ou obtenus sous forme de composé chirale attaché par un lien covalent à un support, puis polymérisé et réticulé de préférence en un réseau osidique tridimensionnel.

Les supports chiraux selon l'invention révèlent une stabilité remarquable dans les solvants polaires tels que le THF (tétrahydrofurane), le chloroforme, le chlorure de méthylène, l'acétonitrile, le toluène, l'acétone ou l'acétate d'éthyle.

Pour la première fois, la séparation d'une molécule racémique sur un support à base de polysaccharide a pu être réalisée dans le chloroforme pur (voir les exemples: IA, IB, IC et ID).

Cette stabilité exceptionnelle des nouveaux supports chiraux vis-à-vis des solvants polaires est associée à des cinétiques de transfert de masse entre les solutés et le réseau osidique tridimensionnel extrêmement rapides. Pour la première fois, également, ont pu être réalisées des séparations en mode normal ou inverse par gradient d'élution sur des phases stationnaires chirales (voir les exemples : IIA et IIB)

Nous avons d'autre part noté que le taux de réticulation des supports chiraux avait une influence sur la capacité de gonflement des supports. Ladite capacité de gonflement étant variable, elle présente des difficultés de mise en oeuvre pour des utilisations analytiques ou préparatives dans des processus chromatographiques: volume variable du support, création de pertes de charge importantes lors du gonflement, pouvant induire l'explosion de colonnes insuffisamment dimensionnées ou l'impossibilité de percolation pour celles résistant aux fortes pressions; on observe également lors de la rétraction la formation de volumes morts incompatibles pour les utilisations courantes.

La possibilité de modifier, par unité chirale, le nombre et la nature des composés bifonctionnels assurant la polymérisation et la réticulation induit l'avantage de pouvoir modifier le taux de réticulation et donc la performance finale du support chirale et permet en particulier de maîtriser sa capacité de gonflement dans les solvants polaires.

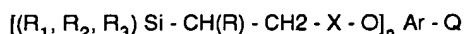
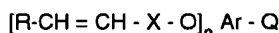
D'autre part, nous avons remarqué que l'utilisation de solvants polaires en mélange avec d'autres solvants de type alcane/alcool permettait, dans certains cas, d'inverser l'ordre d'élution des énantiomères de composés d'intérêt biologique (voir les exemples: III). Dans l'analyse de la pureté énantiomérique de molécules chirales, le gain en sensibilité est par conséquent significatif. En effet, le premier composé élué l'est toujours avec un nombre de plateaux théoriques supérieur au second.

D'autre part, et pour les mêmes raisons, le premier énantiomère élué dans un processus de chromatographie préparative chirale est toujours le plus pur et le plus concentré. Il y a donc un intérêt majeur en chromatographie chirale analytique et préparative à pouvoir maîtriser l'ordre de sortie des énantiomères.

Le réseau osidique tridimensionnel des nouveaux supports chiraux offre donc cette possibilité par des effets de "matrice", gonflant plus ou moins en fonction du taux de réticulation du support et de la nature du solvant polaire utilisé. En fonction de la disposition spatiale des mêmes constituants fonctionnels de chaque énantiomère, la matrice favorise l'élution de l'un ou l'autre des énantiomères par une structure tridimensionnelle de forme variable.

La bifonctionnalité permet de lier entre elles des unités chirales, préférentiellement osidiques, par l'intermédiaire d'une ou plusieurs liaisons covalentes permettant de constituer un réseau tridimensionnel polymérisé et réticulé et donc le taux de réticulation dépend:

- du nombre de fonctions -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHR ou SH de l'unité chirale ayant réagi ou mises en réaction avec les composés :



- du nombre n de ces mêmes formules.

où R, X, n, Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont explicités ci-après.

La dérivation des fonctions -OH, -NH<sub>2</sub> ou SH est généralement et de préférence partielle dans le cas où l'on souhaite utiliser des solvants polaires et bénéficier des effets de "matrice" qui s'y rapportent. En effet, le taux de réticulation du réseau de préférence osidique chirale tridimensionnel est maximal et les effets de gonflement sont également maximisés; l'utilisation des méthodes gradients est en général impossible, ainsi que l'utilisation de solvants polaires purs ou de mélanges à forts taux de solvants polaires.

L'invention concerne une méthode comprenant les étapes successives suivantes :

1/ la synthèse d'au moins un composé bifonctionnel de type alkényloxyaryle ou alkénylaryloxyaryle de formule générale  $[R-CH=CH-(X)-O-]_n-Ar-Q$ ,

où Q est un groupement réactif vis-à-vis d'un hydrogène porté par un hétéroatome choisi dans le groupe formé par l'oxygène, l'azote et le soufre ou un précurseur d'un tel groupement, et où :

- n est compris entre 1 et 20
- R est l'hydrogène ou un groupement alkyle linéaire ou ramifié ou un groupement alkoxy, linéaire ou ramifié, ou l'hydroxyle ou un groupement aryle, éventuellement substitué,
- X est un groupement divalent alkyle, linéaire de plus d'un atome de carbone ou ramifié, ou un groupement aryle, éventuellement substitué par au moins un groupement choisi dans le groupe formé par les groupements hydrogène, alkyle, alkoxy, hydroxy ou trihalogénoalkyle,
- Ar est un groupement divalent aryle ou polyaryle, éventuellement substitué par au moins un atome d'hydrogène ou par au moins un groupement choisi dans le groupe formé par les groupements alkyle, alkoxy, hydroxy, trihalogénoalkyle, silyle, thiol, amino, aminoalkyle, amide, nitro, nitrosamino, N-amino, aldéhyde, acide ou ester ;

2/ la réaction d'au moins un hydrogène d'une fonction alcool, amine ou thiol d'au moins une unité chirale d'un produit, de préférence une unité osidique d'un produit choisi parmi les holosides, hétéroholosides, oligosides, cyclooligosides, hétérooligosides, polysides, hétéropolysides, enzymes et protéines avec au moins un groupement Q de composé bifonctionnel de l'étape 1/, de façon à synthétiser au moins un composé chirale.

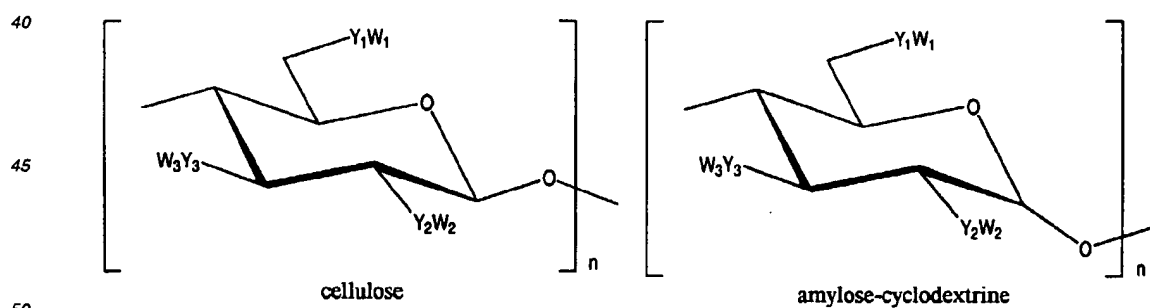
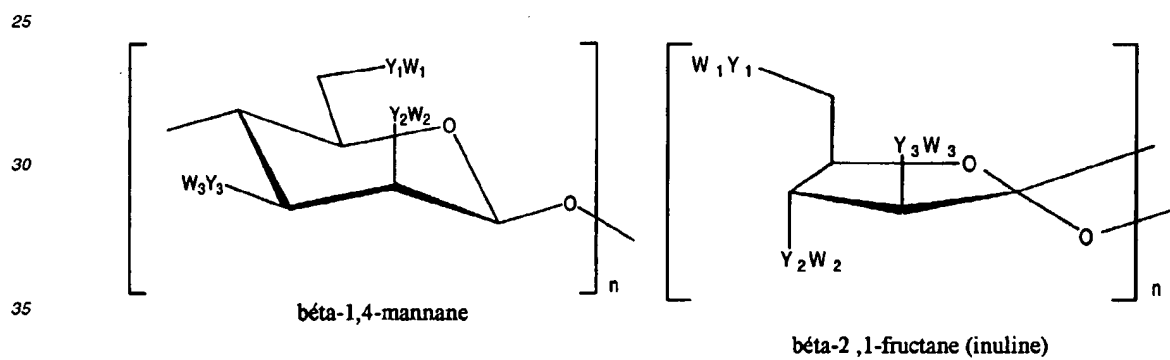
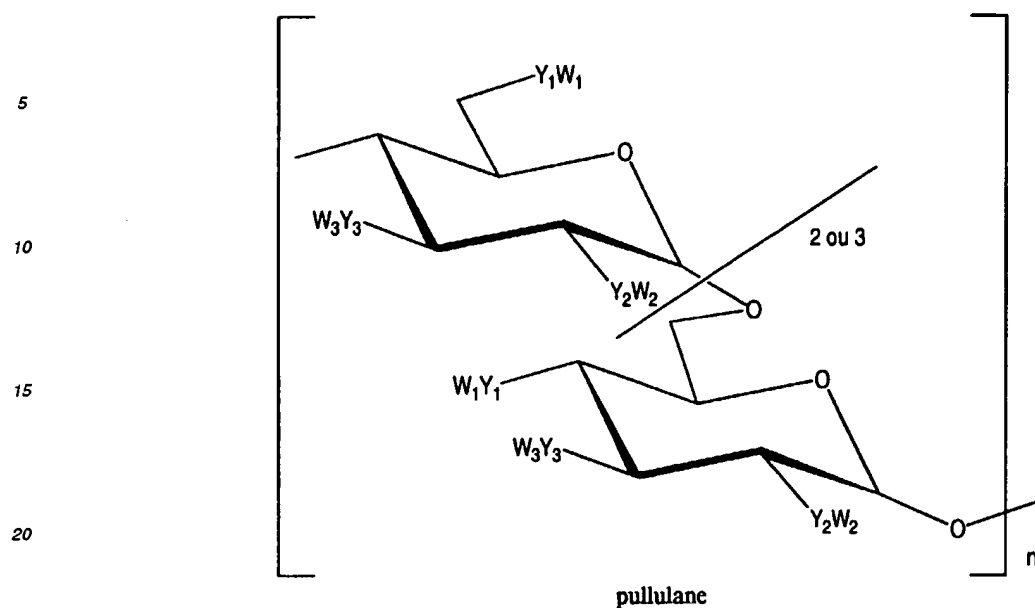
Le composé choisi parmi les holosides, hétéroholosides, oligosides, cyclooligosides, hétérooligosides, polysides, hétéropolysides, enzymes et protéines, est généralement choisi parmi les composés suivants : pullulane, bêta-2,1-fructane (inuline), bêta-1,4mannane, cellulose, bêta-1,3-glucane curdlane, chitosane, dextrane, amylosecyclodextrines, alpha-1,3-glucane, bêta-1,2-glucane, bêta-1,4-xylane, dont les formules sont données ci-après.

De préférence, le groupement Q est choisi dans le groupe formé par les groupements suivants : -N=C=O ou un de ses précurseurs, -NH<sub>2</sub>, -CON<sub>3</sub> ou -COCl ou un de leurs précurseurs, COOH, -N=C=S, -CH<sub>2</sub>-Y, où Y est Cl ou Br ou I ou le méthylsulfonyloxy ou le paratolènesulfonyloxy ou le 3,5-diméthylphénylsulfonyloxy.

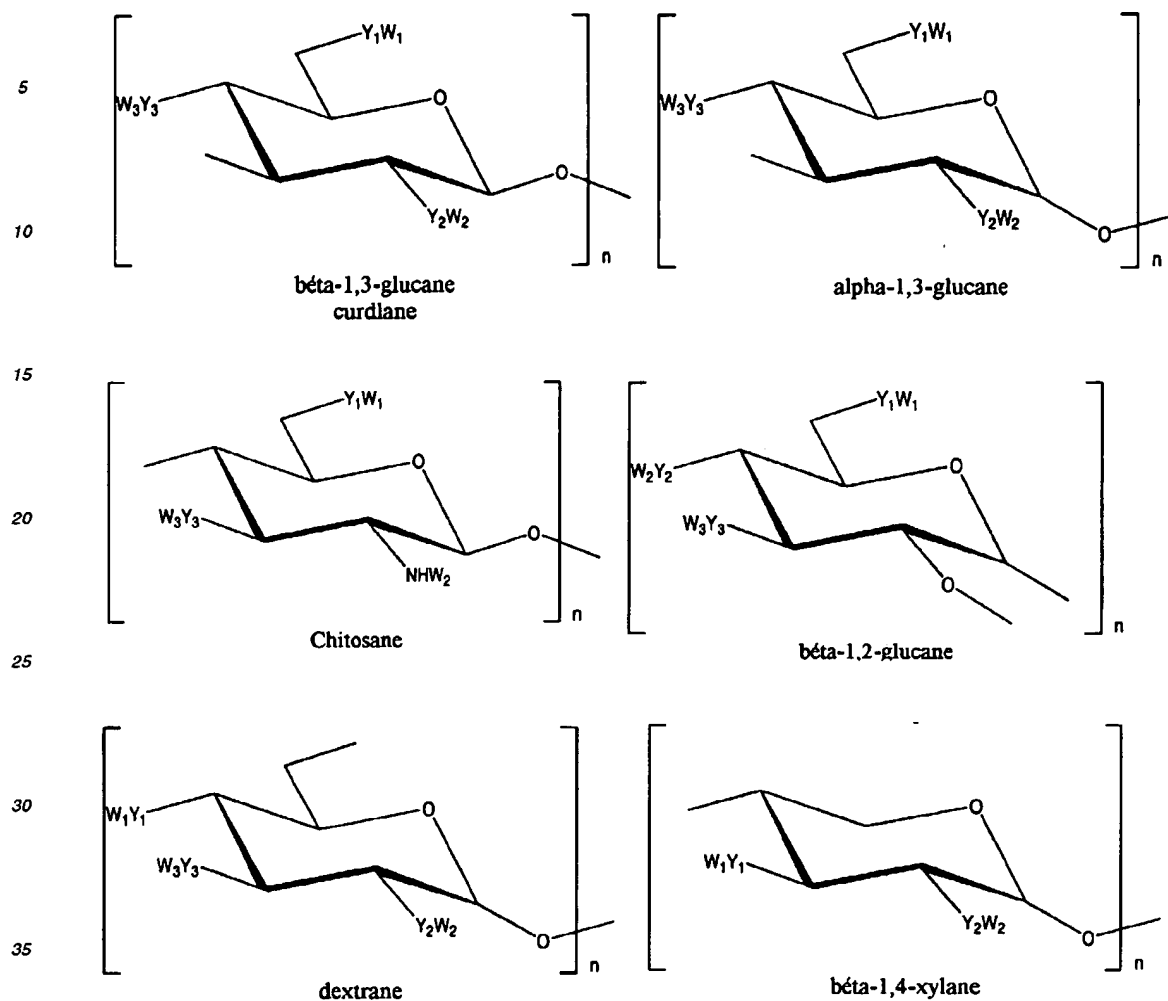
La méthode selon l'invention peut comporter une étape supplémentaire d'hydrosilylation, avant ou après l'étape 2/, de façon à transformer au moins une partie des motifs alcényles R-CH=CH- à l'aide d'un silane (R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>) Si-H en présence généralement d'un complexe métallique dérivé du platine ou du rhodium en motifs (R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>)-Si-CH(R)-CH<sub>2</sub>-, où :

- R<sub>1</sub> est un groupement hydrogène ou méthoxy ou éthoxy ou halogène ou amino ou alkylamino,
- R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> identiques ou différents de R<sub>1</sub>, sont des groupements alkoxy, hydroxy, trihalogénoalkyle, alkyle, linéaires ou ramifiés, ou aryle.
- R est l'hydrogène ou un groupement alkyle linéaire ou ramifié ou un groupement alkoxy linéaire ou ramifié ou l'hydroxyle ou un groupement aryle éventuellement substitué.

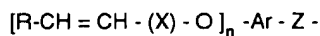
L'hydrosilylation a généralement lieu en milieu solvant, en présence d'un catalyseur approprié, tel que du platine.



55



où chaque Y (Y1, Y2 ou Y3) représente un atome de soufre, d'oxygène ou le groupement NH chaque W (W1, W2 ou W3) représente un radical éthylénique de formule générale

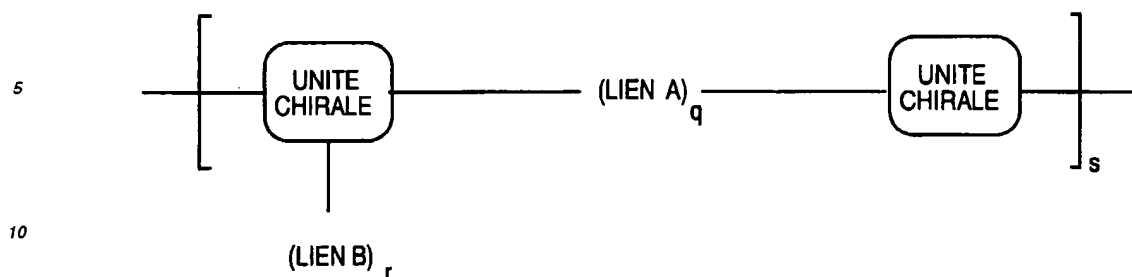


dans laquelle Z représente un groupement NH-CO, ou un groupement -NH-CS, ou un groupement CO, ou un groupement CH<sub>2</sub> et dans laquelle les symboles R, X et Ar sont explicités ci-après.

où n est un nombre entier compris entre 5 et 2000

et où chaque unité osidique contient au moins 0,05 groupe Y-W; les groupes Y-W pouvant être identiques ou différents.

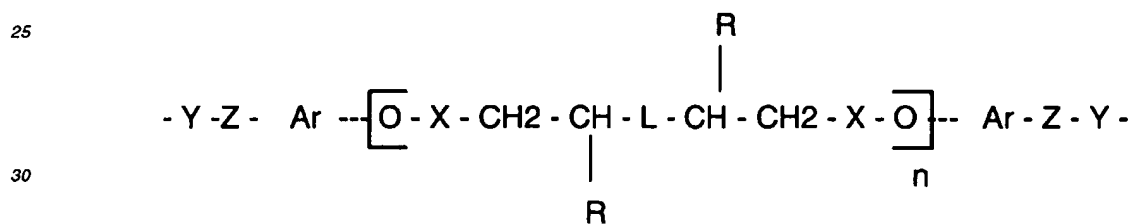
En particulier, l'invention concerne un composé chiral polymérisé et réticulé ou les dérivés ester ou amide ou urée ou carbamate ou thioester ou thiocarbamate dudit composé chiral polymérisé et réticulé de formule générale :



dans laquelle :

- 15
- q est au moins égal à 1 et inférieur à 20,
  - s est au moins égal à 1 et inférieur à 20 000,
  - si r = 0, le composé est un polymère ou oligomère ou monomère chiral pur réticulé,
  - si r ≥ 1, le composé est un polymère ou oligomère ou monomère chiral réticulé en un réseau tridimensionnel et lié à un support réticulé.
- 20

LIEN A représente :



LIEN B représente :



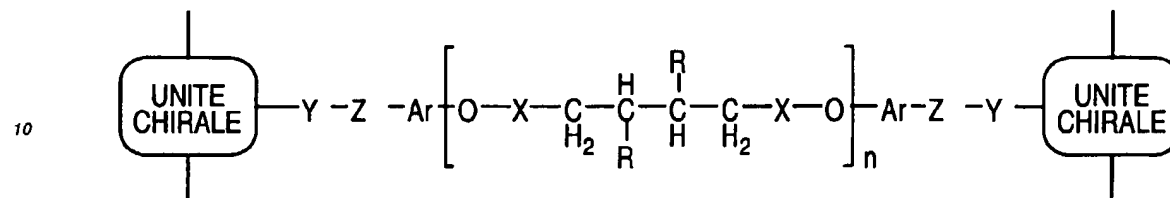
- 45
- « unité chirale » représente un composé chiral monomérique, oligomérique, cyclooligomérique ou polymérique et comportant éventuellement une fonction amine primaire ou secondaire ou une fonction hydroxyle primaire, secondaire ou tertiaire ou une fonction sulfhydryle et dans lequel tout ou partie de ces fonctions sont éventuellement modifiées sous forme ester, amide, urée, carbamate, thioester ou thiocarbamate,
  - Z représente un groupement -CH<sub>2</sub>- ou un groupement -CO- ou un groupement -NH-CO- ou un groupement -NH-CS-
  - Y représente un atome de soufre ou d'oxygène ou le groupement amino.
  - n est compris entre 1 et 20.
  - Ar représente un groupement divalent aryle ou polyaryle.
  - X représente un groupement divalent alkyle ou aryle.
  - R représente un groupement alkyle ou un hydrogène.
  - L représente une liaison simple ou un bis-sulfhydryle ou un silane ou un groupement éthylène éventuellement substitué ou un disiloxane
  - K représente une liaison simple ou un siloxane ou un silane.
  - « Support » représente un support organique ou minéral, fonctionnalisé par un alcène ou un hydrogénosilane ou
- 55



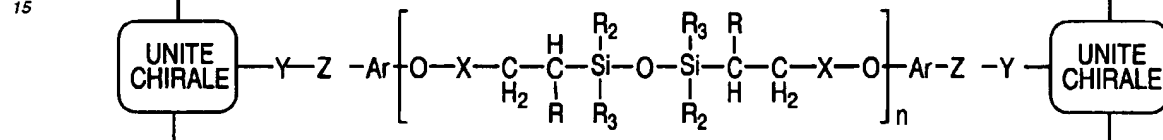
un sulfhydryle.

Ainsi, ledit composé ou un de ses dérivés possède de préférence l'une des formules suivantes :

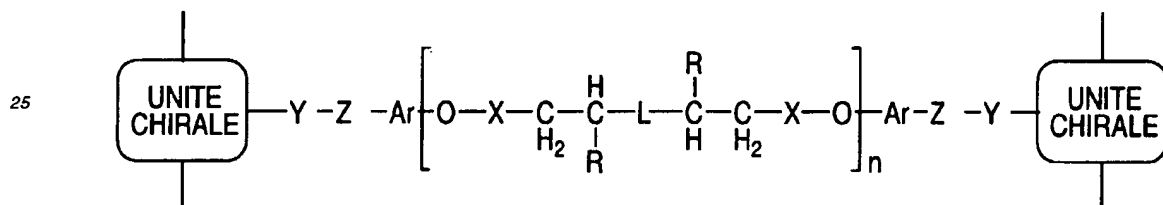
5



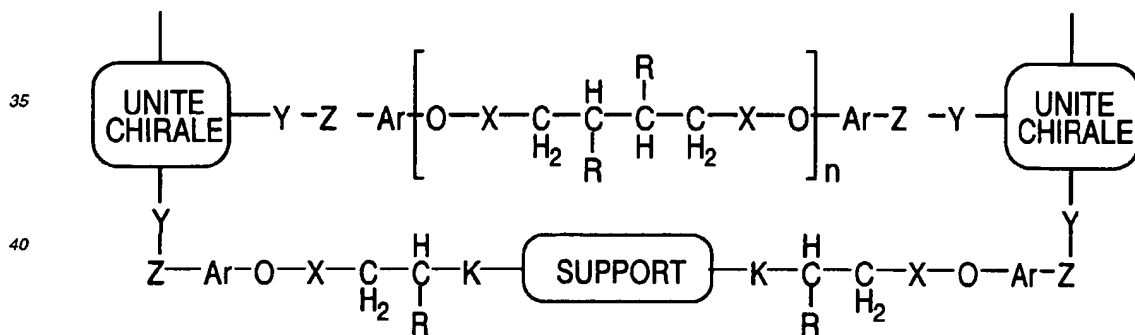
15



20

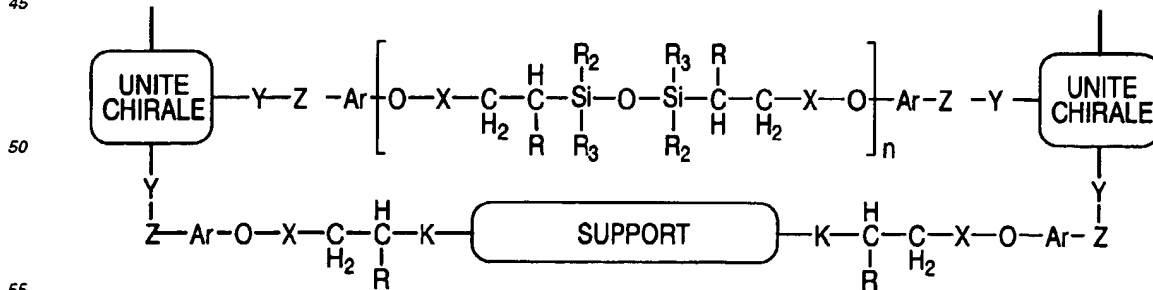


30

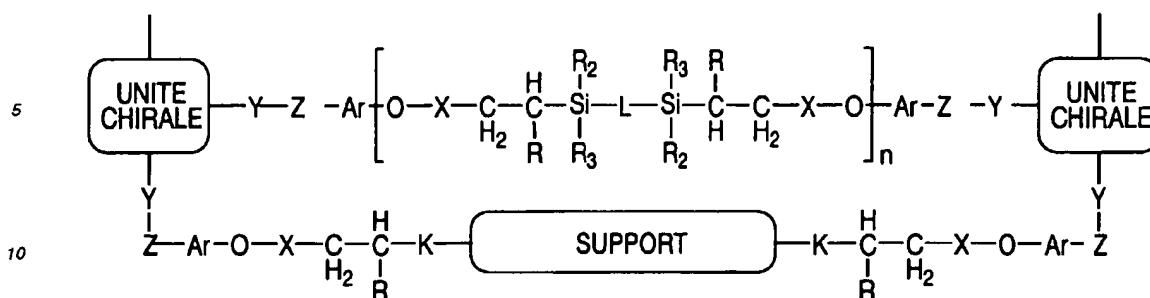


40

45



55



15 La méthode selon l'invention comporte de préférence une étape supplémentaire de traitement d'au moins une partie du composé chiral obtenu précédemment de façon à obtenir un support chiral. Généralement ledit traitement est choisi dans le groupe formé par les trois traitements décrits ci-après.

Un premier traitement dudit composé chiral consiste à réaliser le dépôt physique d'au moins une partie dudit composé sur un support. Un tel traitement consiste généralement en l'ajout, sur le composé chiral mis en solution dans un solvant polaire en présence d'un support, d'un co-solvant, ledit ajout étant suivi d'une précipitation dudit composé sur ledit support, ou bien à l'évaporation du composé chiral mis en solution dans un solvant polaire en présence d'un support.

Un deuxième traitement dudit composé chiral consiste à réaliser le dépôt physique puis le greffage par liaison covalente d'au moins une partie dudit composé chiral sur un support, ledit support étant préalablement dérivé au moins en partie par au moins un groupement choisi dans le groupe formé par les groupements alkoxy, halogéno ou amino-silanes comportant également la fonction de type -SH, -SiH ou -CH=CH-. Le deuxième traitement comprend généralement l'addition des fonctions alcényles libres de ladite partie du composé chiral sur ledit support préalablement dérivé suivi de la réticulation in situ des fonctions alcényles restantes pour constituer un réseau chiral tridimensionnel. La réaction est en général conduite dans un solvant à haut point d'ébullition, tel que par exemple un hydrocarbure, de façon à favoriser la cinétique. La réaction de greffage entre au moins une partie des fonctions alcényles des unités chirales (de préférence osidiques) de ladite partie du composé chiral et au moins une partie des fonctions -SH, -SiH ou -CH=CH- du support dérivé ont généralement lieu dans un solvant organique en présence d'un catalyseur approprié tels que les peroxydes ou les sels de platine. Dans le cas où le composé chiral a subi l'étape supplémentaire d'hydrosilylation, le greffage est conduit généralement sur au moins une partie des fonctionnalités terminales de type hydrogène, alkoxy, halogéno ou alkylaminosilane.

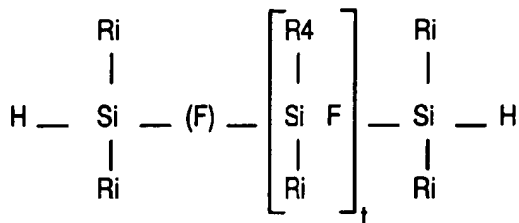
En ce qui concerne les premier et deuxième traitements, le support est généralement choisi dans le groupe formé par les supports de type gel de silice native ou modifiée, les oxydes de zircon, de magnésium, d'aluminium, de titane, les billes de verre, les carbones ou tout polymère organique.

Un troisième traitement dudit composé chiral consiste à réaliser au moins en partie la polymérisation généralement par réticulation d'au moins une partie dudit composé chiral, de façon à obtenir des billes de polymères qui constituent essentiellement un support chiral. Une mise en oeuvre possible du troisième traitement comprend généralement la mise en solution de ladite partie du composé chiral dans un solvant approprié puis la mise en réaction dans un milieu biphasé, suivie de l'évaporation dudit solvant de façon à obtenir le polymère sous forme de billes ou de particules irrégulières, puis la polymérisation par réticulation intra- ou inter-moléculaire d'au moins une partie des motifs alcényles des unités de préférence osidiques de ladite partie du composé chiral, par chauffage en présence d'initiateur de polymérisation tels que les peroxydes. Une autre mise en oeuvre du troisième traitement comprend les mêmes étapes, à l'exception de la polymérisation par réticulation qui est obtenue par hydrosilylation, à l'aide d'hydrosilanes ou d'hydrosiloxanes, d'au moins une partie des fonctions alcényles de ladite partie du composé chiral sur des composés bifonctionnels de type dithiols HS-(...)-SH, dihydrogénosilanes HSi-(...)-SiH, ou composés polyfonctionnels de type tetraméthylidisiloxane ou 1,3,5,7-tétraméthyl cyclo-tétrasiloxane ou méthylhydrocyclosiloxanes ou de type éthanedi-thiol ou avec du soufre.

La polymérisation par réticulation est connue per se et décrite, par exemple dans J. Chromatogr. 1992, 594, 283-290. La technique décrite dans cet article peut être utilisée pour préparer les composés chiraux selon l'invention. La réaction est en général conduite dans un solvant inerte vis-à-vis de l'hydrosilylation comme le toluène, le dioxane 1,4, le chloroforme, le tétrahydrofurane (THF) et le xylène ou les mélanges de ces solvants, à des températures variant de 40 à 140°C. L'utilisation de catalyseur comme les complexes métalliques de platine ou de rhodium accélère la cinétique de la réaction.

Les hydrosilanes ou hydrosiloxanes utiles à la préparation des composés chiraux peuvent être définis par la formule

générale suivante :



R4 : est un groupement alkoxy ou halogène ou alkylamino.

Ri : identique ou différent de R1 est un groupement alkoxy, hydroxyle, aryle, halogène, alkylamino, trihalogénoalkyle, alkyle linéaire ou ramifié.

F : est  $(\text{CH}_2)_u$  ou l'oxygène

t : varie de 0 à 3000

u : varie de 0 à 10.

Dans le cas où le composé chiral a subi l'étape supplémentaire d'hydrosilylation, la polymérisation a principalement lieu grâce à l'hydrolyse contrôlée d'au moins une partie des fonctions terminales de type hydrogénosilanes, alcoxysilanes, halogénosilanes ou N-alkylaminosilanes, qui conduit principalement à des particules sensiblement sphériques de polymère pur.

Le support chiral obtenu précédemment par un des trois traitements est de préférence utilisé selon la méthode de l'invention dans une opération de séparation de composés chiraux ou de préparation d'énantiomères. Ladite opération est généralement choisie parmi les méthodes suivantes : la chromatographie liquide, généralement la chromatographie liquide à usage préparatif ou analytique, comprenant les techniques suivantes : chromatographie liquide basse, moyenne et haute pression (HPLC), chromatographie à contre-courant et chromatographie en lit mobile simulé, la chromatographie gazeuse, généralement analytique ou préparative, la chromatographie supercritique, la chromatographie subcritique, la chromatographie de partage centrifuge, l'électrophorèse, l'élécrochromatographie, ou tout procédé de séparation membranaire, ainsi que la synthèse asymétrique.

L'invention concerne aussi un procédé de synthèse de polymères comprenant les étapes successives suivantes :

1/ la synthèse d'au moins un composé bifonctionnel de type alkényloxyaryle ou alkénylaryloxyaryle de formule générale  $[\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-(\text{X})-\text{O}]_n-\text{Ar}-\text{Q}$ , où Q est un groupement choisi dans le groupe formé par les groupements suivants : - N = C = O ou son précurseur, - NH<sub>2</sub> ou - CON<sub>3</sub>, -COCl ou son précurseur, - COOH, - N = C = S, - CH<sub>2</sub>Y, où Y est Cl ou Br ou I ou le méthylsulfonyloxy ou le paratoluènesulfonyloxy ou le 3,5-diméthylphénylsulfonyloxy, et où :

- n est compris entre 1 et 20,
- R est l'hydrogène ou un groupement alkyle linéaire ou ramifié ou un groupement alkoxy linéaire ou ramifié ou l'hydroxyle ou un groupement aryle éventuellement substitué,
- X est un groupement alkyle linéaire ou ramifié ou un groupement aryle éventuellement substitué par au moins un groupement choisi dans le groupe formé par les groupements hydrogène, alkyle, alkoxy, hydroxy ou trihalogénoalkyle
- Ar est un groupement aryle ou polyaryle, éventuellement substitué par au moins un atome d'hydrogène ou un groupement choisi dans le groupe formé par les groupements alkyle, alkoxy, hydroxy, trihalogénoalkyle, silyle, thiol, amino, aminoalkyle, amide, nitro, nitrosamino, N-amino, aldéhyde, acide ou ester.

2/ la polymérisation par le motif alcényle ou par le groupement R1 du composé bifonctionnel de l'étape 1/, de façon à synthétiser au moins un polymère fonctionnalisé par un groupement Q.

L'invention concerne aussi tout composé bifonctionnel de type alkényloxyaryle ou alkénylaryloxyaryle de formule générale  $[\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-(\text{X})-\text{O}]_n-\text{Ar}-\text{Q}$ , où Q est un groupement réactif vis-à-vis d'un hydrogène porté par un hétéroatome choisi dans le groupe formé par l'oxygène, l'azote et le soufre, ou un précurseur d'un tel groupement, et où :

- n est compris entre 1 et 20
- R est l'hydrogène ou un groupement alkyle linéaire ou ramifié ou un groupement alkoxy linéaire ou ramifié ou

l'hydroxyle ou un groupement aryle éventuellement substitué,

- X est un éventuel groupement divalent alkyle linéaire ou ramifié ou un groupement aryle éventuellement substitué par au moins un groupement choisi dans le groupe formé par les groupements hydrogène, alkyle, alkoxy, hydroxy ou trihalogénoalkyle

- Ar est un groupement divalent aryle ou polyaryle, éventuellement substitué par au moins un atome d'hydrogène ou par au moins un groupement choisi dans le groupe formé par les groupements alkyle, alkoxy, hydroxy, trihalogénoalkyle, silyle, thiol, amino, aminoalkyle, amide, nitro, nitrosamino, N-amino, aldéhyde, acide ou ester,

à l'exclusion des composés suivants: la 4-allyloxyaniline, l'acide 4-allyloxybenzoïque, son chlorure d'acide et la 4-allyloxyphénylisocyanate. La synthèse et/ou l'emploi desdits composés est décrite dans les articles :

- M.A. Aptel, H. Finkelmann, G.M. Janini, R.J. Laub, B.H. Lüthmann, A. Price, W.L. Roberts, T.J. Shaw, and C.A. Smith, *Analytical chemistry*, 1985, 57, 651-658.
- Y. Nambu and T. Endo, *Journal of Organic Chemistry*, 1993, 58, 1932-1934.
- G. Yi, J.S. Bradshaw, B.E. Rossiter, S.L. Reese, R. Petersson, K.E. Markides and M.L. Lee, *Journal of Organic Chemistry*, 1993, 58, 2561-2565.
- G. Yi, J.S. Bradshaw, N.E. Rossiter, A. Malik, W. Li, H. Yun, M.L. Lee, *Journal of Chromatography A*, 673 (1994), 219-230.
- G. Yi, J.S. Bradshaw, B.E. Rossiter, A. Malik, H. Yun and M.L. Lee, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 352, 621 (1995).
- G. Yi, W. Li, J.S. Bradshaw, A. Malik, M.L. Lee, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 32, 1715 (1995).

De préférence, le groupement Q est choisi dans le groupe formé par les groupements suivants : - N = C = O ou son précurseur, -NH<sub>2</sub> ou -CON<sub>3</sub>, -COCl ou son précurseur, -COOH, - N = C = S, -CH<sub>2</sub>-Y, où Y est Cl ou Br ou I ou le méthylsulfonyloxy ou le paratoluènesulfonyloxy ou le 3,5-diméthylphénylsulfonyloxy.

L'invention concerne aussi tout composé chiral susceptible d'être obtenu par réaction de substitution d'au moins un hydrogène d'une fonction alcool, amine ou thiol d'au moins une unité chirale d'un produit, de préférence d'une unité osidique d'un produit choisi parmi les holosides, hétéroholosides, oligosides, cyclooligosides, hétérooligosides, polyosides, hétéropolyosides, enzymes et protéines, avec au moins un groupement Q du composé bifonctionnel précédent. L'invention concerne aussi tout composé chiral susceptible d'être obtenu par réaction d'hydrosilylation dudit composé chiral substitué, de façon à transformer au moins une partie des motifs alcényles R-CH=CH- à l'aide d'un silane (R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>) Si -H en présence généralement d'un complexe métallique dérivé du platine ou du rhodium en motifs (R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>)-Si-CH(R)-CH<sub>2</sub>-, où :

R<sub>1</sub> est un groupement hydrogène ou alkoxy ou halogène ou amino ou alkylamino,

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents de R<sub>1</sub>, sont des groupements alkoxy, hydroxy, trihalogénoalkyle ou alkyle, linéaire ou ramifié, ou aryle ;

R est l'hydrogène ou un groupement alkyle, linéaire ou ramifié, ou un groupement alkoxy, linéaire ou ramifié, ou l'hydroxyle ou un groupement aryle éventuellement substitué.

L'invention concerne aussi tout composé chiral susceptible d'être obtenu par réaction d'hydrosilylation du composé bifonctionnel, de façon à transformer au moins une partie des motifs alcényles R-CH=CH- à l'aide d'un silane (R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>) Si-H en présence généralement d'un complexe métallique dérivé du platine ou du rhodium en motifs (R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>)-Si-CH(R)-CH<sub>2</sub>-, où :

R est un groupement hydrogène ou alkoxy ou halogène ou amino ou alkylamino,

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents de R<sub>1</sub>, sont des groupements alkoxy, hydroxy, trihalogénoalkyle ou alkyle, linéaire ou ramifié, ou aryle ;

R est l'hydrogène ou un groupement alkyle, linéaire ou ramifié, ou un groupement alkoxy, linéaire ou ramifié, ou l'hydroxyle ou un groupement aryle éventuellement substitué ;

puis par réaction d'au moins un hydrogène d'une fonction alcool amine ou thiol d'au moins une unité chirale d'un produit, de préférence une unité osidique d'un produit choisi parmi les holosides, hétéroholosides, oligosides, cyclooligosides, hétérooligosides, polyosides, hétéropolyosides, enzymes et protéines, avec au moins un groupement Q dudit composé bifonctionnel.

L'invention concerne aussi tout support chiral susceptible d'être obtenu à partir des composés chiraux précédents, par dépôt physique sur un support. L'invention concerne aussi tout support chiral susceptible d'être obtenu à partir des composés chiraux précédents et d'un support, ledit support étant préalablement dérivé par au moins un groupe-

ment choisi dans le groupe formé par les groupements alkoxy, halogéno ou aminosilanes comportant également la fonction de type -SH, -SiH ou -CH=CH-, par réalisation de liaisons chimiques covalentes par au moins une partie des motifs alcényles desdits composés chiraux suivie de la réticulation in situ des fonctions alcényles restantes pour constituer un réseau chiral tridimensionnel.

L'invention concerne plus généralement tout support chiral comportant au moins un des composés chiraux précédents et au moins un support. De préférence, ledit composé est lié chimiquement audit support, par au moins une liaison chimique covalente.

Le support est généralement choisi dans le groupe formé par les supports de type gel de silice native ou modifiée, les oxydes de zircon, de magnésium, d'aluminium, de titane, les billes de verre, les carbones ou tout polymère organique.

L'invention concerne aussi tout support chiral susceptible d'être obtenu à partir d'au moins un des composés chiraux précédents par polymérisation généralement par réticulation d'au moins une partie des motifs alcényles dudit composé chiral de façon à obtenir des billes de polymères.

L'invention concerne plus généralement tout support chiral comportant des billes d'au moins un des composés chiraux précédents.

Enfin, l'invention concerne aussi tout procédé de séparation de composés chiraux ou de préparation d'énantiomères par utilisation d'au moins un support chiral précédent dans une opération choisie parmi les méthodes suivantes : la chromatographie liquide, la chromatographie gazeuse, la chromatographie supercritique, la chromatographie sub-critique, la chromatographie de partage centrifuge, l'électrophorèse, l'élécrochromatographie ou tout procédé de séparation membranaire, ainsi que la synthèse asymétrique.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

#### Exemples :

#### **1 - Préparation de supports chromatographiques selon l'invention**

##### a) Préparation de l'acide parapent-4-énoxybenzoïque :

Dans un réacteur, on place successivement 2 g d'hydroxyde de sodium, 15 ml d'eau distillée, 7,6 g de 4-hydroxybenzoate de méthyle, 0,16 g de bromure de tétrabutylammonium et 5,92 ml de 5-bromopent-1-ène. Une agitation vigoureuse est maintenue à température ambiante pendant une nuit. Après avoir ajouté 30 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 2,5 M, le milieu réactionnel est chauffé à 60-80°C pendant 90 minutes. Il est ensuite dilué avec 120 ml d'eau distillée et extrait avec deux fois 50 ml d'éther diéthylique. La phase aqueuse est acidifiée avec 10 ml d'acide chlorhydrique concentrée pour permettre la précipitation de l'acide. Après filtration, lavage à l'eau distillée puis séchage dans un dessiccateur sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, l'acide est obtenu avec un rendement de 93%.

##### b) Préparation du chlorure d'acide de l'acide parapent-4-énoxybenzoïque :

10,3 g d'acide parapent-4-énoxybenzoïque sont mis en suspension dans 60 ml de toluène auquel on ajoute 17 ml de chlorure de thionyle. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 30 minutes puis évaporé sous vide. Le résidu huileux obtenu est distillé sous vide (110°C/1mm de Hg). Le rendement de cette synthèse est de 85%.

##### c) Préparation du parapent-4-énoxybenzoylazide

A une solution aqueuse d'azoture de sodium (3,9 g dans 22 ml d'eau distillée), on ajoute goutte à goutte une solution de 11,27 g de chlorure de parapent-4-énoxybenzoyle dissous dans 15 ml d'acétone à température ambiante en maintenant une agitation vigoureuse. A la fin de l'addition, le milieu réactionnel est agité pendant une heure puis dilué avec 50 ml d'eau. Après décantation, l'huile incolore obtenue est séchée sur sulfate de magnésium. (Rendement = 80%).

##### d) Préparation du parapent-4-énoxyphénylisocyanate

11,6 g de parapent-4-énoxybenzoylazide sont mis en solution dans 80 ml de toluène anhydre puis porté à reflux pendant 90 min. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le résidu qui se présente sous l'aspect d'une huile incolore est distillé sous vide (100°C/1mm de Hg). Le rendement de cette synthèse est de 94%.

#### **2 -**

##### a) Préparation d'une cellulose tris[2,3,6-(4-allyloxyphényl)uréthane] (pour préparation d'un support de type B)

Dans un réacteur, on place 2,5 g de cellulose microcristalline, 75 ml de pyridine et 38 ml d'heptane. L'agitation et le chauffage du milieu réactionnel permet de déshydrater la cellulose par entraînement azéotropique. 9,31 g

de 4-allyloxyphénylisocyanate et 0,05 g de 4-diméthylaminopyridine sont additionnés au mélange et le reflux est maintenue pendant 8 heures. A la fin de la réaction, on ajoute 65 ml de méthanol et le reflux est poursuivi pendant 15 minutes. La cellulose dérivée est ensuite lavée trois fois avec 300 ml d'eau distillée puis 140 ml de méthanol.

b) Préparation d'une cellulose tris[6-(4-allyloxyphényl)uréthane,2,3,6-(3,5diméthylphényl)uréthane] (pour préparation d'un support de type A)

Dans un réacteur, on place 2,5 g de cellulose microcristalline, 75 ml de pyridine et 38 ml d'heptane. L'agitation et le chauffage du milieu réactionnel permet de déshydrater la cellulose par entraînement azéotropique. 1,35 g de 4-allyloxyphénylisocyanate, 6,80 g de 3,5-diméthylphénylisocyanate et 0,05 g de 4-diméthylaminopyridine sont additionnés au mélange et le reflux est maintenue pendant 8 heures. A la fin de la réaction, on ajoute 65 ml de méthanol et le reflux est poursuivi pendant 15 minutes. La cellulose dérivée est ensuite lavée trois fois avec 300 ml d'eau distillée puis 140 ml de méthanol.

### 3 - Composite obtenu entre une cellulose dérivée et une silice modifiée ( silice mercaptopropyle).

a) Préparation d'une silice mercaptopropyle

Dans un réacteur, on place 10 g de silice Kromasil (5 $\mu$ m, 100 $\cdot$  où 1 $\cdot$  = 0,1nm ) en suspension dans 50 ml de toluène. Le milieu est porté à reflux pour déshydrater la silice par entraînement azéotropique. On ajoute ensuite 45 ml de mercaptopropyltriméthoxysilane et 20 ml de pyridine. Le mélange réactionnel est agité et chauffé à 110°C pendant deux jours. Après filtration et lavage au méthanol et au diéthyléther puis séchage à 60°C sous vide, on obtient une silice mercaptopropyle avec un taux de greffage de 0,85 mmol/g en fonction thiol.

b) Préparation du composite

b1) Pour support de type B : 0,45 g de cellulose tris[2,3,6-(4-allyloxyphényl)uréthane] sont mis en solution dans 27 ml de tétrahydrofurane, puis on ajoute 3 g de silice Kromasil mercaptopropyle. Après un dégazage aux ultrasons pendant trois minutes, on évapore à sec. Le composite formé est filtré, puis séché à l'air libre.

b2) Pour support de type A : 0,45 g de cellulose tris[6-(4-allyloxyphényl)uréthane,2,3,6(3,5-diméthylphényl)uréthane] sont mis en solution dans 27 ml de tétrahydrofurane, puis on ajoute 3 g de silice Kromasil mercaptopropyle. Après un dégazage aux ultrasons pendant trois minutes, on évapore à sec. Le composite formé est filtré, puis séché à l'air libre.

### 4 -

a) Préparation d'un support chromatographique de type A :

Le composite tel que préparé ci-dessus (3 - b2) est mis en solution dans 17 ml d'heptane en présence d'une quantité catalytique de peroxyde de benzoyle. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 14 heures, puis filtré et séché à l'air libre.

b) Préparation d'un support chromatographique de type B :

Le composite tel que préparé ci-dessus (3 - b1) est mis en solution dans 17 ml d'heptane en présence d'une quantité catalytique de peroxyde de benzoyle. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 14 heures puis filtré et séché à l'air libre.

### Revendications

1. Méthode comprenant les étapes successives suivantes :

1/ la synthèse d'au moins un composé bifonctionnel de type alkényloxyaryle ou alkénylaryloxyaryle de formule générale  $[R-CH=CH-(X)-O-]_n-Ar-Q$ , où Q est un groupement réactif vis-à-vis d'un hydrogène porté par un hétéroatome choisi dans le groupe formé par l'oxygène, l'azote et le soufre, ou un précurseur d'un tel groupement, et où :

- n est compris entre 1 et 20
- R est l'hydrogène ou un groupement alkyle linéaire ou ramifié ou un groupement alkoxy linéaire ou ramifié ou l'hydroxyle ou un groupement aryle éventuellement substitué,

- X est un groupement alkyle divalent, linéaire de plus d'1 atome de carbone, ou ramifié ou un groupement aryle éventuellement substitué par au moins un groupement choisi dans le groupe formé par les groupements hydrogène, alkyle, alkoxy, hydroxy ou trihalogénoalkyle
- Ar est un groupement aryle ou polyaryle, éventuellement substitué par au moins un atome d'hydrogène ou un groupement choisi dans le groupe formé par les groupements alkyle, alkoxy, hydroxy, trihalogénoalkyle, silyle, thiol, amino, aminoalkyle, amide, nitro, nitrosamino, N-amino, aldéhyde, acide ou ester.

2/ la réaction d'au moins un hydrogène d'une fonction alcool, amine ou thiol d'au moins une unité chirale d'un produit par au moins un groupement Q de composé bifonctionnel de l'étape 1/, de façon à synthétiser au moins un composé chiral.

2. Méthode selon la revendication 1 tel que le groupement Q est choisi dans le groupe formé par les groupements suivants : -N=C=O ou son précurseur, -NH<sub>2</sub> ou -CON<sub>3</sub>, -COCl ou son précurseur, -COOH, -N=C=S, -CH<sub>2</sub>-Y, où Y est Cl ou Br ou I ou le méthylsulfonyloxy ou le paratoluènesulfonyloxy ou le 3,5-diméthylphénylsulfonyloxy.

3. Méthode selon l'une des revendications 1 ou 2 comportant une étape supplémentaire d'hydrosilylation avant ou après l'étape 2/, de façon à transformer au moins une partie des motifs alcényles R-CH=CH- à l'aide d'un silane (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>) Si-H en présence généralement d'un complexe métallique dérivé du platine ou du rhodium en motifs (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>)-Si-CH(R)-CH<sub>2</sub>-, où :

R<sub>1</sub> est un groupement hydrogène ou alkoxy ou halogène ou amino ou alkylamino,

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents de R<sub>1</sub>, sont des groupements alkoxy, hydroxyle, trihalogénoalkyle, alkyle, linéaire ou ramifié ou aryle.

R est l'hydrogène ou un groupement alkyle linéaire ou ramifié ou un groupement alkoxy linéaire ou ramifié ou l'hydroxyle ou un groupement aryle éventuellement substitué.

4. Méthode selon l'une des revendications 1 à 3 tel que le composé chiral est déposé physiquement sur un support, de façon à obtenir un support chiral.

5. Méthode selon l'une des revendications 1 à 3 tel que le composé chiral est déposé puis greffé par une liaison chimique covalente sur un support, préalablement dérivé par au moins un groupement choisi dans le groupe formé par les groupements alkoxy, halogéno ou aminosilanes, ledit groupement comportant également la fonction de type -SH, -SiH ou -CH=CH-, par au moins une partie des motifs alcényles, de façon à obtenir un support chiral.

6. Méthode selon l'une des revendications 4 ou 5 tel que le support est choisi dans le groupe formé par les supports de type gel de silice native ou modifiée, les oxydes de zircone, de magnésium, d'aluminium, de titane, les billes de verre, les carbones ou tout polymère organique.

7. Méthode selon l'une des revendications 1 à 3 tel que le composé chiral est polymérisé par réticulation d'au moins une partie des motifs alcényles de façon à obtenir des billes de polymères qui constituent essentiellement un support chiral.

8. Procédé selon l'une des revendications 4, 5 ou 7 tel que le support chiral obtenu à la troisième étape est utilisé dans une opération de séparation de composés chiraux ou de préparation d'énantiomères.

9. Méthode selon la revendication 8 tel que ladite opération est choisie parmi les méthodes suivantes : la chromatographie liquide, la chromatographie gazeuse, la chromatographie supercritique, la chromatographie subcritique, la chromatographie de partage centrifuge, l'électrophorèse, l'électrochromatographie, ou tout procédé de séparation membranaire, ainsi que la synthèse asymétrique.

10. Procédé de synthèse de polymères comprenant les étapes successives suivantes :

1/ la synthèse d'au moins un composé bifonctionnel de type alkényloxyaryle ou alkénylaryloxyaryle de formule générale [R-CH=CH-(X)-O]<sub>n</sub>-Ar-Q, où Q est un groupement choisi dans le groupe formé par les groupements suivants: -N=C=O ou son précurseur, -NH<sub>2</sub> ou -CON<sub>3</sub>, -COCl ou son précurseur, -COOH-N=C=S, -CH<sub>2</sub>Y, où Y est Cl ou Br ou I ou le méthylsulfonyloxy ou le paratoluènesulfonyloxy ou le 3,5diméthylphénylsulfonyloxy et où :

- n est compris entre 1 et 20
- R est l'hydrogène ou un groupement alkyle linéaire ou ramifié ou un groupement alkoxy linéaire ou ramifié ou l'hydroxyle ou un groupement aryle éventuellement substitué,
- X est un groupement alkyle linéaire ou ramifié ou un groupement aryle éventuellement substitué par au moins un groupement choisi dans le groupe formé par les groupements hydrogène, alkyle, alkoxy, hydroxy ou trihalogénoalkyle
- Ar est un groupement aryle ou polyaryle, éventuellement substitué par au moins un atome d'hydrogène ou un groupement choisi dans le groupe formé par les groupements alkyle, alkoxy, hydroxy, trihalogénoalkyle, silyle, thiol, amino, aminoalkyle, amide, nitro, nitrosamino, N-amino, aldéhyde, acide ou ester

2/ la polymérisation par le motif alcényle ou par le groupement R1 du composé bifonctionnel de l'étape 1/, de façon à synthétiser au moins un polymère fonctionnalisé par un groupement Q.

11. Composé bifonctionnel de type alkényloxyaryle ou alkénylaryloxyaryle de formule générale  $[R-CH=CH-(X)-O-]_n-Ar-Q$ , où Q est un groupement réactif vis-à-vis d'un hydrogène porté par un hétéroatome choisi dans le groupe formé par l'oxygène, l'azote et le soufre ou un précurseur d'un tel groupement, et où :

- n est compris entre 1 et 20
- R est l'hydrogène ou un groupement alkyle linéaire ou ramifié ou un groupement alkoxy linéaire ou ramifié ou l'hydroxyle ou un groupement aryle éventuellement substitué,
- X est un éventuel groupement alkyle, linéaire de plus d'un atome de carbone, ou ramifié, ou un groupement aryle, éventuellement substitué par au moins un groupement choisi dans le groupe formé par les groupements hydrogène, alkyle, alkoxy, hydroxy ou trihalogénoalkyle ;
- Ar est un groupement aryle ou polyaryle, éventuellement substitué par au moins un atome d'hydrogène ou un groupement choisi dans le groupe formé par les groupements alkyle, alkoxy, hydroxy, trihalogénoalkyle, silyle, thiol, amino, aminoalkyle, amide, nitro, nitrosamino, N-amino, aldéhyde, acide ou ester, à l'exclusion des composés suivants : la 4-allyloxyaniline, l'acide 4-allyloxybenzoïque, son chlorure d'acide et le 4-allyloxy-phénylisocyanate.

12. Composé selon la revendication 11 tel que le groupement Q est choisi dans le groupe formé par les groupements suivants :  $-N=C=O$  ou son précurseur,  $-NH_2$  ou  $-CON_3$ ,  $-COCl$  ou son précurseur,  $-COOH$ ,  $-N=C=S$ ,  $-CH_2-Y$ , où Y est Cl ou Br ou I ou le méthylsulfonyloxy ou le paratoluènesulfonyloxy ou le 3,5-diméthylphénylsulfonyloxy.

13. Composé chiral susceptible d'être obtenu par réaction d'au moins un hydrogène d'une fonction alcool, amine ou thiol, d'au moins une unité chirale d'un produit avec au moins un groupement Q de composé bifonctionnel selon l'une des revendications 11 ou 12.

14. Composé chiral susceptible d'être obtenu par réaction d'hydrosilylation du composé chiral selon la revendication 13, de façon à transformer au moins une partie des motifs alcényles  $R-CH=CH-$  à l'aide d'un silane (R1,R2,R3) Si-H en présence généralement d'un complexe métallique dérivé du platine ou du rhodium en motifs (R1,R2,R3)-Si-CH(R)-CH2-, où :

- R1 est un groupement hydrogène ou alkoxy ou halogène ou amino ou alkylamino,
- R2 et R3, identiques ou différents de R1, sont des groupements alkoxy, hydroxy, trihalogénoalkyle, alkyle, linéaire ou ramifié, ou aryle,
- R est l'hydrogène ou un groupement alkyle linéaire ou ramifié ou un groupement alkoxy linéaire ou ramifié ou l'hydroxyle ou un groupement aryle éventuellement substitué.

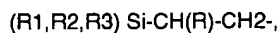
15. Composé chiral susceptible d'être obtenu par réaction d'hydrosilylation du composé bifonctionnel selon l'une des revendications 11 ou 12, de façon à transformer au moins une partie des motifs alcényles  $R-CH=CH-$  à l'aide d'un silane (R1,R2,R3) Si-H en présence généralement d'un complexe métallique dérivé du platine ou du rhodium en motifs (R1,R2,R3) Si-CH(R)-CH2-, où :

- R1 est un groupement hydrogène ou alkoxy ou halogène ou amino ou alkylamino,
- R2 et R3, identiques ou différents de R1, sont des groupements alkoxy, hydroxy, trihalogénoalkyle ou alkyle, linéaire ou ramifié ou aryle, puis par réaction d'au moins un hydrogène d'une fonction alcool, amine ou thiol, d'au moins une unité chirale d'un produit avec au moins un groupement Q dudit composé selon l'une des



revendications 11 ou 12.

16. Composé chiral susceptible d'être obtenu par réaction d'hydrosilylations d'un composé bifonctionnel analogue au composé selon l'une des revendications 11 et 12, dans la formule duquel X représente un groupement méthylène, de façon à transformer au moins une partie des motifs alcényles  $R-CH=CH-$ , à l'aide d'un silane  $(R_1, R_2, R_3) Si-H$  en présence généralement d'un composé métallique dérivé du platine ou du rhodium, en motifs

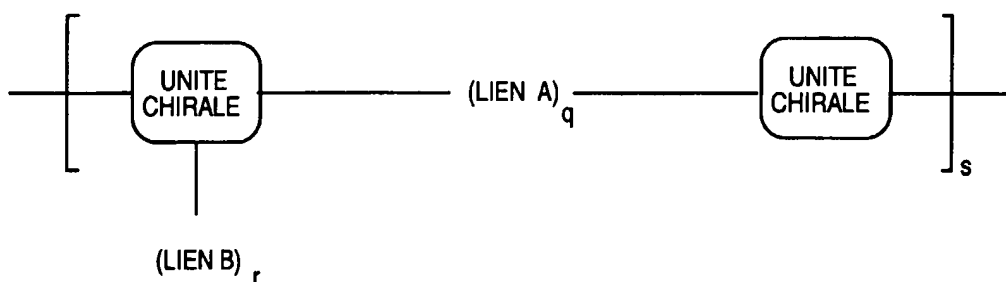


où

- $R_1$  est un groupement hydrogène, ou méthoxy ou éthoxy, ou halogène ou amine ou alkylamino,
- $R_2$  et  $R_3$ , identiques ou différents de  $R_1$ , étant définis comme dans la revendication 15.

17. Composé chiral selon l'une des revendications 1 à 9 ou 13 à 16 tel que ladite unité chirale d'un produit est une unité osidique d'un produit choisi parmi les holosides, hétéroholosides, oligosides, cyclooligosides, hétérooligosides, polyosides, hétéropolyosides, enzymes et protéines.

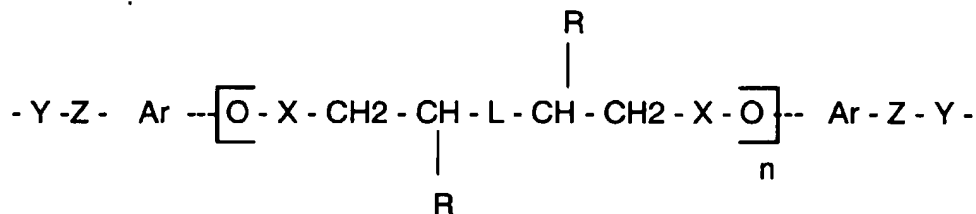
18. Composé chiral polymérisé et réticulé selon l'une des revendications 13 à 17, ou ses dérivés ester ou amide ou urée ou carbamate ou thioester ou thiocarbamate, de formule générale (I) suivante :



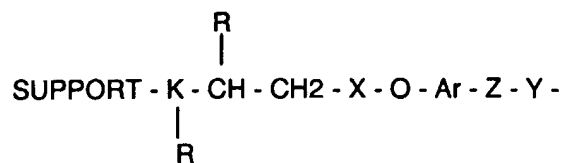
dans laquelle :

- $q$  est au moins égal à 1 et inférieur à 20,
- $s$  est au moins égal à 1 et inférieur à 20 000,
- si  $r = 0$ , le composé est un polymère ou oligomère ou monomère chiral pur réticulé,
- si  $r \geq 1$ , le composé est un polymère ou oligomère ou monomère chiral réticulé en un réseau tridimensionnel et lié à un support réticulé.

LIEN A représente :



LIEN B représente :

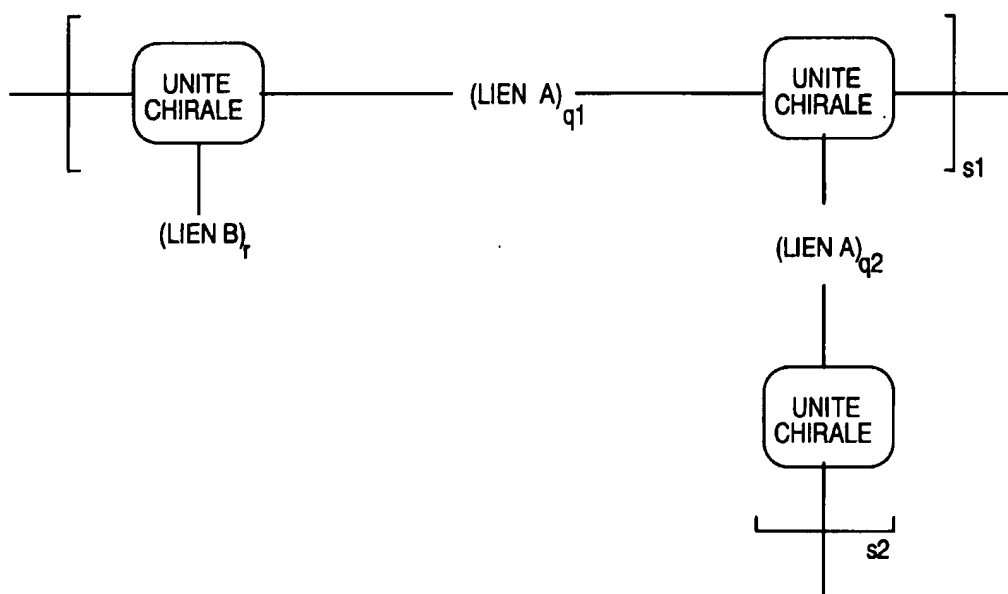


- "unité chirale" représente un composé chiral monomérique, oligomérique, cyclooligomérique ou polymérique et comportant éventuellement une fonction amine primaire ou secondaire ou une fonction hydroxyle primaire, secondaire ou tertiaire ou une fonction sulfhydryle et dans lequel tout ou partie de ces fonctions sont éventuellement modifiées sous forme ester, amide, urée, carbamate, thioester ou thiocarbamate,

et où :

- Z représente un groupement -CH<sub>2</sub>- ou un groupement -CO- ou un groupement -NH-CO- ou un groupement -NH-CS-
- Y représente un atome de soufre ou d'oxygène ou le groupement amino.
- n est compris entre 1 et 20.
- Ar représente un groupement aryle ou polyaryle.
- X représente un groupement alkyle ou aryle.
- R représente un groupement alkyle ou un hydrogène.
- L représente une liaison simple ou un bis-sulfhydryle ou un silane ou un groupement éthylène éventuellement substitué ou un disiloxane
- K représente une liaison simple ou un siloxane ou un silane.
- « Support » représente un support organique ou minéral, fonctionnalisé par un alcène ou un hydrogénosilane ou un sulfhydryle.

19. Composé chiral polymérisé et réticulé selon l'une des revendications 13 à 17, ou ses dérivés ester ou amide ou urée ou carbamate ou thioester ou thiocarbamate, de formule générale suivante :

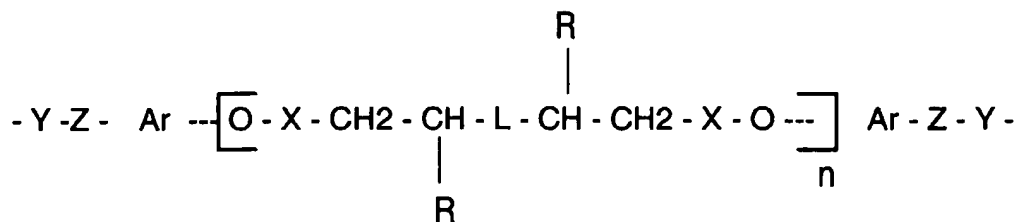


dans laquelle :

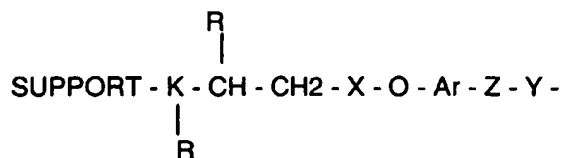
- chacun des q<sub>1</sub> et q<sub>2</sub> est au moins égal à 1 et inférieur à 20,

- chacun des s1 et s2 est au moins égal à 1 et inférieur à 20 000,
- si r = 0, le composé est un polymère ou oligomère ou monomère chiral pur réticulé,
- si r ≥ 1, le composé est un polymère ou oligomère ou monomère chiral réticulé en un réseau tridimensionnel et lié à un support réticulé.

LIEN A représente :

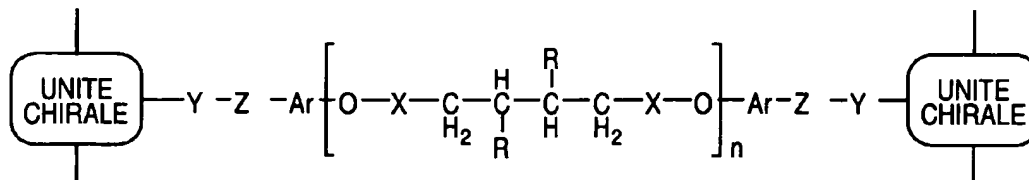


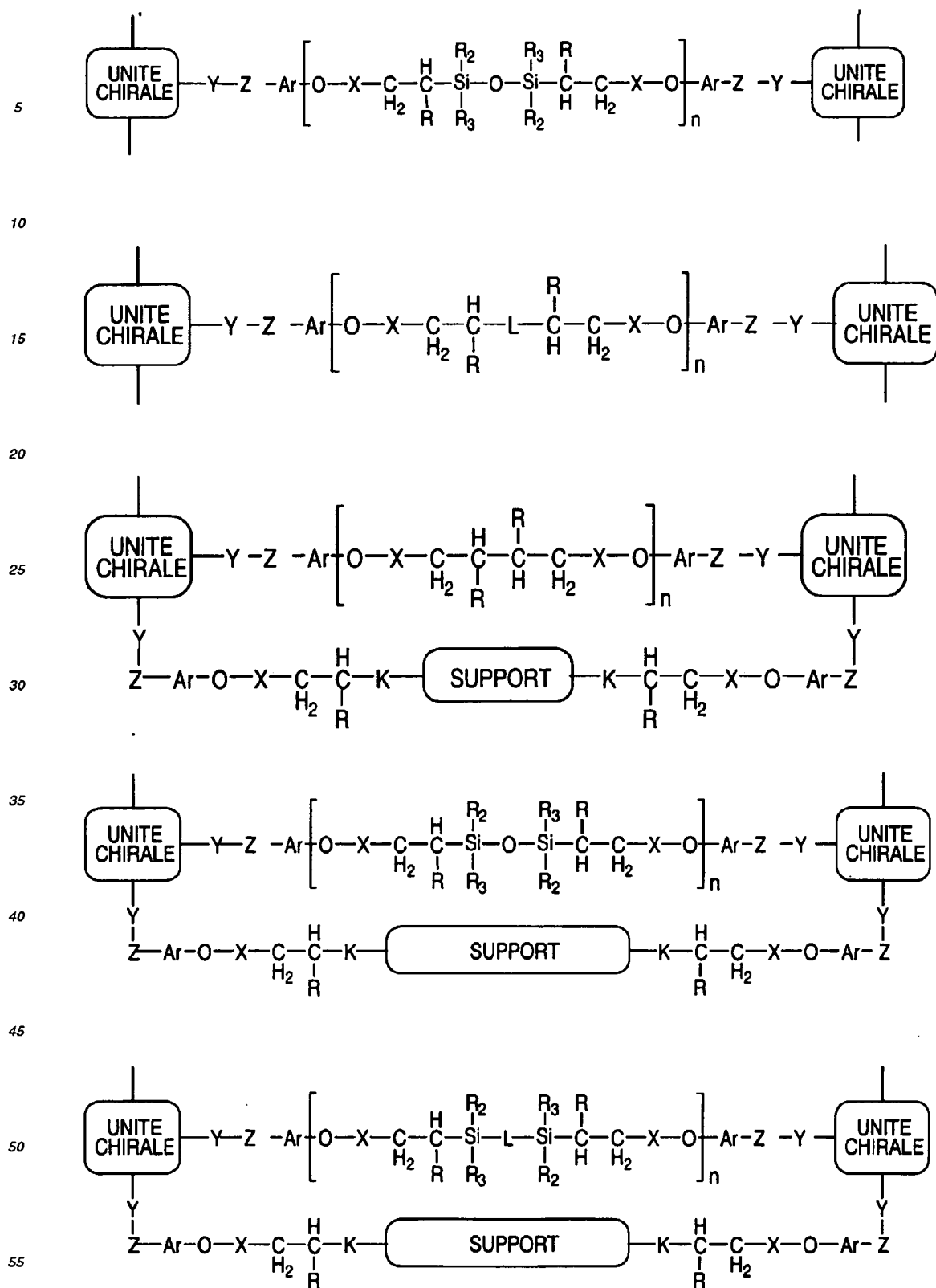
LIEN B représente :



- "unité chirale" représente un composé chiral monomérique, oligomérique, cyclooligomérique ou polymérique et comportant éventuellement une fonction amine primaire ou secondaire ou une fonction hydroxyle primaire, secondaire ou tertiaire ou une fonction sulphydryle et dans lequel tout ou partie de ces fonctions sont éventuellement modifiées sous forme ester, amide, urée, carbamate, thioester ou thiocarbamate,
- Z représente un groupement -CH<sub>2</sub>- ou un groupement -CO- ou un groupement -NH-CO- ou un groupement -NH-CS-
- Y représente un atome de soufre ou d'oxygène ou le groupement amino
- n est compris entre 1 et 20
- Ar représente un groupement aryle ou polyaryle
- X représente un groupement alkyle ou aryle
- R représente un groupement alkyle ou un hydrogène
- L représente une liaison simple ou un bis-sulphydryle ou un silane ou un groupement éthylène éventuellement substitué ou un disiloxane
- K représente une liaison simple ou un siloxane ou un silane et
- « Support » représente un support organique ou minéral, fonctionnalisé par un alcène ou un hydrogénosilane ou un sulphydryle.

20. Composé selon la revendication 18 possédant l'une des formules suivantes :





21. Support chiral susceptible d'être obtenu à partir du composé chiral selon l'une des revendications 13 à 19 par dépôt physique sur un support.
22. Support chiral susceptible d'être obtenu à partir du composé chiral selon l'une des revendications 13 à 20 et d'un support, ledit support étant préalablement dérivé par au moins un groupement choisi dans le groupe formé par les groupements alkoxy, halogéno ou aminosilanes, ledit groupement comportant également la fonction de type -SH, -SiH ou -CH=CH-, par réalisation de liaisons chimiques covalentes par au moins une partie des motifs alcényles dudit composé chiral.
23. Support chiral comportant au moins un composé chiral selon l'une des revendications 13 à 20 et au moins un support.
24. Support chiral selon la revendication 23 tel que le composé chiral est lié chimiquement audit support, par au moins une liaison chimique covalente.
25. Support chiral selon l'une des revendications 21 à 24 tel que le support est choisi dans le groupe formé par les supports de type gel de silice native ou modifiée, les oxydes de zircone, de magnésium, d'aluminium, de titane, les billes de verre, les carbones ou tout polymère organique.
26. Support chiral susceptible d'être obtenu à partir du composé chiral selon l'une des revendications 13 à 20 par polymérisation, généralement par réticulation, d'au moins une partie des motifs alcényles dudit composé chiral de façon à obtenir des billes de polymères.
27. Support chiral comportant des billes de composé chiral selon l'une des revendications 13 à 20.
28. Procédé de séparation de composés chiraux ou de préparation d'énantiomères par utilisation du support chromatographique chiral obtenu à l'une des revendications 21 à 27 dans une opération choisie parmi les méthodes suivantes : la chromatographie liquide, la chromatographie gazeuse, la chromatographie supercritique, la chromatographie subcritique, la chromatographie de partage centrifuge, l'électrophorèse, l'électrochromatographie ou tout procédé de séparation membranaire, ainsi que la synthèse asymétrique.

**PCT**WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION  
International Bureau

## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

<b>(51) International Patent Classification <sup>6</sup> :</b> <b>C08B 37/00, 15/00, 33/00, B01J 20/00,</b> <b>C09D 105/00</b>	<b>A1</b>	<b>(11) International Publication Number: WO 97/04011</b> <b>(43) International Publication Date: 6 February 1997 (06.02.97)</b>
<b>(21) International Application Number:</b> PCT/EP96/03145 <b>(22) International Filing Date:</b> 17 July 1996 (17.07.96)  <b>(30) Priority Data:</b> 2160/95 21 July 1995 (21.07.95) CH  <b>(71) Applicant (for all designated States except US):</b> CIBA-GEIGY AG [CH/CH]; Klybeckstrasse 141, CH-4002 Basle (CH). <b>(72) Inventors; and</b> <b>(75) Inventors/Applicants (for US only):</b> FRANCOTTE, Eric [BE/CH]; Orisstrasse 4, CH-4412 Nuglar (CH). ZHANG, Tong [CN/FR]; 6, rue de Boston, F-67000 Strasbourg (FR).  <b>(74) Common Representative:</b> CIBA-GEIGY AG; Patentabteilung, Klybeckstrasse 141, CH-4002 Basle (CH).		<b>(81) Designated States:</b> AL, AU, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KP, KR, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Published</b> <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
<b>(54) Title:</b> PHOTOCHEMICALLY CROSS-LINKED POLYSACCHARIDE DERIVATIVES HAVING NO PHOTOPOLYMERISABLE FUNCTIONAL GROUPS		
<b>(57) Abstract</b>  The invention relates to substantially photochemically cross-linked polysaccharide derivatives that do not contain photopolymerisable functional groups prior to the cross-linking, which can be used as carrier materials for the chromatographic separation of enantiomers. The present invention relates to photochemically cross-linked polysaccharide derivatives in which the OH groups as OR groups have been esterified or converted into carbamate (urethane) or mixtures thereof, with the proviso that the OR groups do not contain polymerisable double bonds prior to the cross-linking. The photochemically cross-linked polysaccharides according to the invention in conditioned form can also be used as pure polymer for the chromatographic separation of enantiomers.		

**FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY**

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AM	Armenia	GB	United Kingdom	MW	Malawi
AT	Austria	GE	Georgia	MX	Mexico
AU	Australia	GN	Guinea	NE	Niger
BB	Barbados	GR	Greece	NL	Netherlands
BE	Belgium	HU	Hungary	NO	Norway
BF	Burkina Faso	IE	Ireland	NZ	New Zealand
BG	Bulgaria	IT	Italy	PL	Poland
BJ	Benin	JP	Japan	PT	Portugal
BR	Brazil	KE	Kenya	RO	Romania
BY	Belarus	KG	Kyrgyzstan	RU	Russian Federation
CA	Canada	KP	Democratic People's Republic of Korea	SD	Sudan
CF	Central African Republic	KR	Republic of Korea	SE	Sweden
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapore
CH	Switzerland	LI	Liechtenstein	SI	Slovenia
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovakia
CM	Cameroon	LR	Liberia	SN	Senegal
CN	China	LT	Lithuania	SZ	Swaziland
CS	Czechoslovakia	LU	Luxembourg	TD	Chad
CZ	Czech Republic	LV	Latvia	TG	Togo
DE	Germany	MC	Monaco	TJ	Tajikistan
DK	Denmark	MD	Republic of Moldova	TT	Trinidad and Tobago
EE	Estonia	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Spain	ML	Mali	UG	Uganda
FI	Finland	MN	Mongolia	US	United States of America
FR	France	MR	Mauritania	UZ	Uzbekistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

Photochemically cross-linked polysaccharide derivatives having no photopolymerisable functional groups

The invention relates to substantially photochemically cross-linked polysaccharide derivatives that do not contain photopolymerisable functional groups prior to the cross-linking, which can be used as carrier materials for the chromatographic separation of enantiomers.

K. Kimata *et al* describe in Anal. Methods and Instrumentation, Vol 1, (1993) 23, the preparation of a chiral carrier material that is stable towards solvents and that is obtained by polymerisation of cellulose vinyl benzoate. The chemically bonded stationary phases, which consist of cellulose, are compared with non-polymerised analogous phases in respect of their chiral selectivity and stability towards solvents, there being observed an increase in the stability towards organic solvents and a slight decrease in the chiral selectivity of the chemically bonded cellulose.

C. Oliveros *et al* describe in J. Liquid Chromatogr., 18 (1995) 1521, stationary phases consisting of 3,5-dimethylphenyl carbamate cellulose that have been immobilised on a carrier. The resulting chiral stationary phases can be immobilised, for example, on carriers, for example silica gel, and are then resistant to the customary solvents, the method of immobilisation employed in that work already having been known from the prior art (for example U.S. patent No. 1 690 620).

DE-A-2 422 365 discloses polymers suitable for photopolymerisation that have anhydride-containing groups and that are converted by means of mechanically effective light into resistant substances that are suitable as protective printing compounds or for the preparation of protective printing templates for printing plates. No mention is made of their use as a carrier material for the chromatographic separation of enantiomers.

N.R. Bertoni *et al* describe in J. Appl. Polymer Sci., Vol 15, (1971) 1743, cotton fabrics containing cinnamic acid esters (cinnamoyl radicals) as substituents, which on being irradiated with light of a certain wavelength (2573Å) first isomerise and then dimerise to form derivatives of truxillic and truxinic acid, but the photochemical reaction takes place essentially only on the surface of the fabric.



The two U.S. patent specifications Nos. 2 682 481 and 2 682 482 disclose methods by which soluble carbohydrates, especially cellulose derivatives, that carry unsaturated functional groups can be converted by heating with peroxide catalysts and by dimerisation or further cross-linking into shaped articles having an insoluble surface.

H. Engelmann *et al* describe in a publication issued by the Staatliches Forschungsinstitut für makromolekulare Chemie, Freiburg i. Breisgau, (1957), 233, a method of preparing cellulose tricrotonate and cellulose acetocrotonates and the reaction of those products in cross-linking with oxygen or light and the addition of halogens and diamines. It is pointed out that all the products obtained, including those having a very low crotonyl content, are then insoluble in organic solvents. There is no indication of suitability as a carrier material for the chromatographic separation of enantiomers.

In all the publications cited, the starting materials used contain polymerisable groups for the cross-linking, that is to say the cross-linking is effected by polymerisation of one or more double bonds.

The present invention relates to photochemically cross-linked polysaccharide derivatives in which the OH groups as OR groups have been esterified or converted into carbamate (urethane) or mixtures thereof, with the proviso that the OR groups do not contain polymerisable double bonds prior to the cross-linking.

The invention relates especially to photochemically cross-linked polysaccharide derivatives in which the OH groups as OR groups have been converted into an unsubstituted or substituted aryl, arylalkyl, hetaryl or heterarylalkyl ester or into an unsubstituted or substituted aryl, arylalkyl, hetaryl or hetarylalkyl carbamate (urethane) or mixtures thereof, with the proviso that the OR groups do not contain polymerisable double bonds prior to the cross-linking.

Special importance is attached to photochemically cross-linked polysaccharide derivatives in which the OH groups as OR groups have been converted into an unsubstituted or substituted aryl or arylalkyl ester or into an unsubstituted or substituted aryl or arylalkyl

- 3 -

carbamate or mixtures thereof, with the proviso that the OR groups do not contain polymerisable double bonds prior to the cross-linking.

Also of special importance are photochemically cross-linked cellulose or amylose derivatives in which the OH groups as OR groups have been converted into an aryl or arylalkyl ester or aryl or arylalkyl carbamate, the ester or carbamate being unsubstituted or mono- or poly-substituted by lower alkyl and/or by halogen, or mixtures thereof, with the proviso that the OR groups do not contain polymerisable double bonds prior to the cross-linking.

Very special importance is attached to photochemically cross-linked cellulose or amylose derivatives in which the OH groups as OR groups have been converted into a phenyl or benzyl ester or phenyl or benzyl carbamate, the ester or carbamate being unsubstituted or mono- or poly-substituted by lower alkyl and/or by halogen, or mixtures thereof, with the proviso that the OR groups do not contain polymerisable double bonds.

In the esterification or carbamate conversion of the OH groups to OR groups, the hydrogen of the OH group is replaced by an acyl radical of the formula  $R^{\cdot}-C(=O)-$  or by the acyl radical of carbamic acid  $R^{\cdot}-NH-C(=O)-$ .

Hereinabove and hereinbelow, lower radicals and compounds are to be understood as being, for example, those having up to and including 7, preferably up to and including 4, carbon atoms (C atoms).

Polysaccharides are, for example, cellulose, amylose, chitosan, dextrin, xylan and curdian, chitin and inulin, which are obtainable as polysaccharides in a high degree of purity.

Preference is given to the use of polysaccharides having a degree of polymerisation (number of pyranose and furanose rings) of at least the number 5, and especially preferably of at least the number 10, in order to ensure ease of handling.

Lower alkyl is, for example,  $C_1$ - $C_4$ alkyl, such as methyl, ethyl, propyl or butyl, which may be unsubstituted or substituted by halogen, such as fluorine or chlorine, for example trifluoromethyl or trichloromethyl.

- 4 -

Aryl as such is, for example, phenyl or naphthyl, such as 1- or 2-naphthyl, or substituted phenyl or naphthyl, for example phenyl or naphthyl substituted by lower alkyl, halo-lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, lower alkanoyloxy, halogen and/or by cyano.

Aryl is preferably phenyl that is unsubstituted or substituted as indicated above, and is especially phenyl.

Arylalkyl is preferably aryl-lower alkyl, especially phenyl-lower alkyl, more especially phenyl-ethyl or benzyl.

Lower alkoxy is, for example, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy or tert-butoxy, preferably ethoxy and especially methoxy.

Lower alkanoyloxy is, for example, propionyloxy or pivaloyloxy, preferably acetyloxy.

Halogen is, for example, chlorine or fluorine, and also bromine and iodine.

Halo-lower alkyl is, for example, 2- or 3-halo-lower alkyl, for example 2-halopropyl, 3-halopropyl or 3-halo-2-methyl-propyl.

Hetaryl is to be understood as being especially a monocyclic but also a bi- or poly-cyclic radical of aromatic character. Bi- and poly-cyclic hetaryl may be composed of a number of heterocyclic rings or preferably of a heterocycle and one or more, for example one or two but especially one, fused carbocyclic ring, especially a benzo ring. Each individual ring contains, for example, 3, 5, 6, 7 and especially 5 or 6 ring members. Hetaryl is especially an aza-, thia-, oxa-, thiaza-, thiadiaz-, oxaza-, diaza- or tetraza-cyclic radical.

Hetaryl is especially a monocyclic monoaza-, monothia- or monooxa-cyclic radical, for example pyrrol, e.g. 2-pyrrol or 3-pyrrol, pyridyl, e.g. 2-, 3- or 4-pyridyl, thienyl, e.g. 2- or 3-thienyl, or furyl, e.g. 2-furyl; a bicyclic monoaza-, monooxa- or monothia-cyclic radical, e.g. indolyl, e.g. 2- or 3-indolyl, quinolinyl, e.g. 2- or 4-quinolinyl, isoquinolinyl, e.g. 1-isoquinolinyl, benzofuran, e.g. 2- or 3-benzofuranyl, or benzothienyl, e.g. 2- or 3-benzothienyl; a monocyclic diaza-, triaza-, tetraza-, oxaza-, thiaza- or thiadiaz-cyclic radical, such as

imidazolyl, e.g. 2-imidazolyl, pyrimidinyl, e.g. 2- or 4-pyrimidinyl, triazolyl, e.g. 1,2,4-triazol-3-yl, tetrazolyl, e.g. 1- or 5-tetrazolyl, oxazolyl, e.g. 2-oxazolyl, isooxazolyl, e.g. 3- or 4-isoxazolyl, thiazolyl, e.g. 2-thiazolyl, isothiazolyl, e.g. 3- or 4-isothiazolyl, or 1,2,4- or 1,3,4-thiadiazolyl, e.g. 1,2,4-thiadiazol-3-yl or 1,3,4-thiadiazol-2-yl, or a bicyclic diaza-, oxaza- or thiaza-cyclic radical, such as benzimidazolyl, e.g. 2-benzimidazolyl, benzoxazolyl, e.g. 2-benzoxazolyl, or benzthiazolyl, e.g. 2-benzthiazolyl.

Hetaryl radicals are unsubstituted or carry substituents. Suitable substituents at ring carbon atoms are, for example, the substituents indicated above for aryl radicals and in addition oxo (=O). Ring nitrogen atoms can be substituted by, for example, lower alkyl, aryl-lower alkyl, lower alkanoyl, benzyl, carboxy, lower alkoxy-carbonyl, hydroxy, lower alkoxy, lower alkanoyloxy or by oxido (-O). Hetaryl is especially pyridyl, thienyl, pyrrolyl or furyl.

Hetarylalkyl radicals are composed of the above-mentioned hetaryl radicals and the aforementioned alkyl radicals, especially lower alkyl radicals. Hetaryl-lower alkyl is especially pyridyl-, thienyl-, pyrrolyl- or furyl-methyl.

The compounds according to the invention are prepared as follows: polysaccharide derivatives in which the OH groups as OR groups have been esterified or converted into carbamate, after previously being coated onto a carrier or after previous conditioning as pure material using an emulsion, are cross-linked by means of (hv)-irradiation to form the compounds according to the invention.

The cross-linking can be effected by supplying radiation energy of various wavelengths, for example by means of laser beams or preferably by irradiation using a conventional submersible mercury discharge lamp. Suitable suspension agents for the irradiation are, for example, inert solvents, for example hydrocarbons such as hexane or lower alkanols, such as methanol, ethanol, propanol or isopropanol or aqueous mixtures thereof, ethereal solvents, for example diethyl ether, or carbon tetrachloride or acetonitrile.

The photochemical cross-linking can be carried out optionally in the presence of photosensitisers, for example in the presence of thioxanthone.

- 6 -

As carriers it is possible to use silicon dioxides, for example silica gel or modified silica gel, especially aminosilanised silica gel, glass and also aluminium oxides (alumina), graphite or zirconium oxide (zirconia).

The polysaccharides used as starting compounds in which the OH groups as OR groups have been esterified or converted into carbamate (urethane) are prepared by esterifying the free OH groups of the polysaccharide compounds or converting them into carbamate (urethane).

The esterification and carbamate formation are carried out in a manner known *per se* by reaction with an isocyanate or with a reactive functional carboxylic acid derivative.

For example, esterification can be effected with unsubstituted or substituted benzoyl halides, especially benzoyl chlorides, the corresponding carboxylic acid anhydrides or alternatively with a mixture of the corresponding carboxylic acid and a suitable dehydrating agent.

For the esterification it is possible to use any inert solvent that does not impede the esterification, it being usual also to add a catalyst, for example a tertiary amine, such as 4-(N,N-dimethylamino)pyridine.

The carbamate formation is usually carried out by reaction with a suitable isocyanate in the presence of a suitable catalyst. As catalyst it is possible to use a Lewis base, for example a tertiary amine, or alternatively a Lewis acid, for example a tin compound, for example dibutyltin dilaurate.

The reaction is preferably carried out in the presence of a tertiary base, for example in the presence of pyridine or quinoline, which act simultaneously as solvent, but it is preferable to use as tertiary base also 4-(N,N-dimethylamino)pyridine which is a reaction accelerator.

For the conversion of the OH groups into the corresponding OR groups by esterification or carbamate formation, there are used, especially, unsubstituted or substituted benzoyl chlorides or phenyl isocyanates.

Chloro- or methyl-substituted phenyl isocyanates or benzoyl chlorides are preferably used, it being possible for the methyl groups and chlorine atoms to be arranged in the meta- or ortho-positions relative to one another.

The photochemically cross-linked polysaccharide derivatives according to the invention are used as chiral carriers for the chromatographic separation of enantiomers.

Surprisingly, by means of the process according to the invention it is possible to immobilise polysaccharide derivatives having no photopolymerisable functional groups, a high degree of stability towards solvents being achieved. Surprisingly the high separation ability is fully retained after the immobilisation.

The immobilisation allows the use of mobile phases that contain, for example, methylene chloride, tetrahydrofuran, chloroform, dioxane or ethyl acetate and that would dissolve non-immobilised polysaccharide derivatives.

The use of such mobile phases gives rise to better results in the enantiomeric separation of a large number of racemates and also allows the dissolution of sparingly soluble samples.

The photochemically cross-linked polysaccharides according to the invention in conditioned form can also be used as pure polymer for the chromatographic separation of enantiomers.

A further possible application is the use of cross-linked polysaccharide derivatives in the production of coatings on various materials, such as wood, paper, plastics and metals. The said coatings can also be photo-structured.

The photochemically cross-linked polysaccharides according to the invention can also be used as a material for the production of various membranes for any type of application.

The various chromatographic enantiomeric separations are described and explained in more detail after the preparative section (Examples).

The following Examples (including the preparation of the starting materials and intermediates) are given for the purposes of illustration and better understanding of the invention. Temperatures are given in degrees Celsius and (unless otherwise indicated) pressures are given in bar.

#### **Example 1**

1.53 g of cellulose tribenzoate (prepared in accordance with known procedures: Chirality, 3 (1991) 43) are dissolved in 60 ml of methylene chloride. 4 g of aminosilanised silica (prepared in accordance with a known method from Nucleosil-4000, particle size 10  $\mu\text{m}$ , Macherey-Nagel) are suspended in that solution. The suspension is then concentrated in a rotary evaporator and dried under a high vacuum.

#### ***Immobilisation***

5 g of the coated material are suspended in a mixture of 100 ml of methanol and 400 ml of water and stirred. The suspension is irradiated for 20 hours with a submersible mercury discharge lamp (Philips, HPK-125 Watt, quartz casing). The suspension is filtered and the filter cake is washed with methanol and dried. In order to remove the non-immobilised material, the irradiated product is then extracted with methylene chloride in a Soxhlet apparatus for 16 hours. The insoluble residue is suspended in about 30 ml of methylene chloride and stirred for about 30 minutes. 300 ml of hexane are then added (rate of addition: 1 ml/min). The product is isolated by filtration and washed with hexane. Elementary analysis: C 6.20%.

#### **Example 2**

Analogously to Example 1, 4.0 g of aminosilanised silica are coated with 1.53 g of cellulose tris(4-methylbenzoate) (prepared in accordance with known procedures: J. Chromatogr., 595 (1992) 63). The photochemical immobilisation of the cellulose derivative is carried out analogously to Example 1 in a mixture of 100 ml of methanol and 300 ml of water. The removal of the non-immobilised material by extraction with methylene chloride and the reconditioning by treatment with hexane are also carried out analogously. Elementary analysis: C 16.97%.

**Example 3**

3.0 g of cellulose tris(4-methylbenzoate) beads (prepared in accordance with known procedures: J. Chromatogr., 595 (1992) 63) are suspended in a mixture of 100 ml of methanol and 400 ml of water and stirred. The suspension is irradiated for 20 hours with a submersible mercury discharge lamp (Philips, HPK-125 Watt, quartz casing). The suspension is filtered and the filter cake is washed with methanol and dried. The solid material is then extracted with methylene chloride in a Soxhlet apparatus for 16 hours. The insoluble residue is suspended in about 30 ml of methylene chloride and stirred for about 30 minutes. 300 ml of hexane are then added (rate of addition: 1 ml/min). The product is isolated by filtration and washed with hexane.

**Example 4**

Analogously to Example 1, 4.0 g of aminosilanised silica are coated with 1.53 g of cellulose tris(3-methylbenzoate) (prepared in accordance with known procedures: J. Chromatogr., 595 (1992) 63). The photochemical immobilisation of the cellulose derivative is carried out analogously to Example 1 in a mixture of 150 ml of methanol and 300 ml of water. The removal of the non-immobilised material by extraction with methylene chloride and the reconditioning by treatment with hexane are also carried out analogously. Elementary analysis: C 15.83%.

**Example 5**

Analogously to Example 1, 4.0 g of aminosilanised silica are coated with 1.53 g of cellulose tris(2-methylbenzoate) (prepared in accordance with known procedures: J. Chromatogr., 595 (1992) 63). The photochemical immobilisation of the cellulose derivative is carried out analogously to Example 1 in a mixture of 100 ml of methanol and 400 ml of water. The removal of the non-immobilised material by extraction with methylene chloride and the reconditioning by treatment with hexane are also carried out analogously. Elementary analysis: C 11.66%.

**Example 6**

Analogously to Example 1, 4.0 g of aminosilanised silica are coated with 1.53 g of cellulose tris(4-ethylbenzoate) (prepared in accordance with known procedures: J. Chromatogr., 595 (1992) 63). The photochemical immobilisation of the cellulose derivative is carried out



analogously to Example 1 in a mixture of 200 ml of methanol and 300 ml of water. The removal of the non-immobilised material by extraction with methylene chloride and the reconditioning by treatment with hexane are also carried out analogously.

Elementary analysis: C 19.24 %.

#### **Example 7**

Analogously to Example 1, 4.0 g of aminosilanised silica are coated with 1.53 g of cellulose tris(4-tert-butylbenzoate) (prepared in accordance with known procedures: J. Chromatogr., 595 (1992) 63). The photochemical immobilisation of the cellulose derivative is carried out analogously to Example 1 in a mixture of 100 ml of methanol and 400 ml of water. The removal of the non-immobilised material by extraction with methylene chloride and the reconditioning by treatment with hexane are also carried out analogously.

Elementary analysis: C 4.41%.

#### **Example 8**

Analogously to Example 1, 4.0 g of aminosilanised silica are coated with 1.53 g of cellulose tris(4-fluorobenzoate) (prepared in accordance with known procedures: J. Chromatogr., 595 (1992) 63). The photochemical immobilisation of the cellulose derivative is carried out analogously to Example 1 in a mixture of 150 ml of methanol and 250 ml of water. The removal of the non-immobilised material by extraction with methylene chloride and the reconditioning by treatment with hexane are also carried out analogously.

#### **Example 9**

Analogously to Example 1, 4.0 g of aminosilanised silica are coated with 1.53 g of cellulose tris(2,5-dichlorobenzoate) (prepared in accordance with known procedures: J. Chromatogr., 595 (1992) 63). The photochemical immobilisation of the cellulose derivative is carried out analogously to Example 1 in a mixture of 150 ml of methanol and 250 ml of water. The removal of the non-immobilised material by extraction with methylene chloride and the reconditioning by treatment with hexane are also carried out analogously.

Elementary analysis: C 12.38%; Cl 7.73%.

**Example 10**

2.4 g of cellulose tris(phenylcarbamate) (prepared in accordance with known procedures: J. Chromatogr., 363 (1986) 173) are dissolved in 36 ml of tetrahydrofuran. The resulting solution is divided into three portions. 5.5 g of aminosilanised silica (Nucleosil-4000, particle size 10 µm, Macherey-Nagel) are in succession mixed with the three portions and then concentrated in a rotary evaporator. After drying *in vacuo*, 7.5 g of product are isolated.

***Immobilisation:***

5.0 g of that material are suspended in 300 ml of hexane (isomeric mixture) and stirred. The suspension is irradiated for 24 hours with a submersible mercury discharge lamp (Philips, HPK-125 Watt, quartz casing). The precipitate is filtered off, washed with hexane and dried. Yield: 4.9 g. That product is extracted with tetrahydrofuran in a Soxhlet apparatus for 17 hours. The insoluble residue is suspended in about 30 ml of tetrahydrofuran, and 300 ml of hexane are added (rate of addition: 1.2 ml/min). The product is isolated by filtration and washed with hexane (3.4 g).

**Example 11**

1.2 g of cellulose tris(phenylcarbamate) (prepared in accordance with known procedures: J. Chromatogr., 363 (1986) 173) are dissolved in 18 ml of tetrahydrofuran. The resulting solution is divided into three portions. 2.75 g of aminosilanised silica (Nucleosil-4000, particle size 10 µm, Macherey-Nagel) are in succession mixed with the three portions and then concentrated in a rotary evaporator. After drying *in vacuo*, 3.7 g of product are isolated.

***Immobilisation:***

3.7 g of that material are suspended together with 37 mg of thioxanthone in 300 ml of hexane (isomeric mixture) and stirred. The suspension is irradiated for 24 hours with a submersible mercury discharge lamp (Philips, HPK-125 Watt, quartz casing). The precipitate is filtered off, washed with hexane and dried. Yield: 3.62 g. That product is extracted with tetrahydrofuran in a Soxhlet apparatus for 17 hours. The insoluble residue is suspended in about 30 ml of tetrahydrofuran, and 300 ml of hexane are added (rate of addition: 1.2 ml/min). The product is isolated by filtration and washed with hexane. Yield: 3.2 g.

- 12 -

Elementary analysis: C 15.53%; H 1.26%; N 1.89%.

### Example 12

1 g of cellulose tris(3,5-dimethylphenylcarbamate) (prepared in accordance with known procedures: J. Chromatogr., 363 (1986) 173) are dissolved in 13.9 ml of tetrahydrofuran. The resulting solution is divided into three portions. 2.3 g of aminosilanised silica (Nucleosil-4000, particle size 7  $\mu$ m, Macherey-Nagel) are in succession mixed with the three portions and then concentrated in a rotary evaporator. After drying *in vacuo*, 3.1 g of product are isolated.

#### *Immobilisation:*

3.1 g of that material are suspended in 250 ml of hexane (isomeric mixture) and stirred. The suspension is irradiated for 24 hours with a submersible mercury discharge lamp (Philips, HPK-125 Watt, quartz casing). The precipitate is filtered off, washed with hexane and dried. Yield: 3.03 g. That product is extracted with tetrahydrofuran in a Soxhlet apparatus for 17 hours. The insoluble residue is suspended in about 30 ml of tetrahydrofuran, and 300 ml of hexane are added (rate of addition: 1.2 ml/min). The product is isolated by filtration and washed with hexane (2.6 g).

Elementary analysis: C 13.64%; H 1.27%; N 1.43%.

### Example 13

7.5 g of cellulose tris(3,5-dimethylphenylcarbamate) beads (prepared in accordance with a known procedure) are suspended together with 150 mg of thioxanthone in 300 ml of hexane (isomeric mixture) and stirred. The suspension is irradiated for 24 hours with a submersible mercury discharge lamp (Philips, HPK-125 Watt, quartz casing). The suspension is filtered and the filter cake is washed with isopropanol and hexane and dried. The solid material is then extracted with tetrahydrofuran in a Soxhlet apparatus for 16 hours. The insoluble residue is suspended in about 70 ml of tetrahydrofuran and stirred for about 30 minutes. 500 ml of hexane are then added (rate of addition: 1 ml/min). The product is isolated by filtration and washed with hexane.

**Example 14**

2.83 g of cellulose tris(4-methylphenylcarbamate) (prepared in accordance with known procedures: J. Chromatogr., 363 (1986) 173) are dissolved in 50 ml of tetrahydrofuran. The resulting solution is divided into three portions. 8.5 g of aminosilanised silica (Nucleosil-4000, particle size 10  $\mu\text{m}$ , Macherey-Nagel) are in succession mixed with the three portions and then concentrated in a rotary evaporator. After drying *in vacuo*, 1.1 g of product are isolated.

**Immobilisation A:**

4.0 g of that material are suspended in 300 ml of hexane (isomeric mixture) and stirred. The suspension is irradiated for 24 hours with a submersible mercury discharge lamp (Philips, HPK-125 Watt, quartz casing). The precipitate is filtered off, washed with hexane and dried. Yield: 3.93 g. That product is extracted with tetrahydrofuran in a Soxhlet apparatus for 22 hours. The insoluble residue is suspended in about 30 ml of tetrahydrofuran, and 300 ml of hexane are added (rate of addition: 1.2 ml/min). The product is isolated by filtration and washed with hexane (3.50 g).

**Immobilisation B:**

4.0 g of that material are suspended together with 40 mg of thioxanthone in 300 ml of hexane (isomeric mixture) and stirred. The suspension is irradiated for 24 hours with a submersible mercury discharge lamp (Philips, HPK-125 Watt, quartz casing). The precipitate is filtered off, washed with hexane and dried. Yield: 3.9 g. That product is extracted with tetrahydrofuran in a Soxhlet apparatus for 24 hours. The insoluble residue is suspended in about 30 ml of tetrahydrofuran, and 300 ml of hexane are added (rate of addition: 1.2 ml/min). The product is isolated by filtration and washed with hexane. Yield: 3.8 g.

Elementary analysis: C 14.75%; H 1.31%; N 1.56%.

**Example 15**

3.3 g of cellulose tris(4-chlorophenylcarbamate) (prepared in accordance with known procedures: J. Chromatogr., 363 (1986) 173) are dissolved in 50 ml of tetrahydrofuran. The resulting solution is divided into three portions. 7.7 g of aminosilanised silica (Nucleosil-4000, particle size 10  $\mu\text{m}$ , Macherey-Nagel) are in succession mixed with the three portions

and then concentrated in a rotary evaporator. After drying *in vacuo*, 10.6 g of product are isolated.

***Immobilisation A:***

4.0 g of that material are suspended in 300 ml of hexane (isomeric mixture) and stirred. The suspension is irradiated for 24 hours with a submersible mercury discharge lamp (Philips, HPK-125 Watt, quartz casing). The precipitate is filtered off, washed with hexane and dried. Yield: 3.89 g. That product is extracted with tetrahydrofuran in a Soxhlet apparatus for 18 hours. The insoluble residue is suspended in about 30 ml of tetrahydrofuran, and 300 ml of hexane are added (rate of addition: 1.2 ml/min). The product is isolated by filtration and washed with hexane (3.6 g).

***Immobilisation B:***

4.0 g of that material are suspended together with 40 mg of thioxanthone in 300 ml of hexane (isomeric mixture) and stirred. The suspension is irradiated for 24 hours with a submersible mercury discharge lamp (Philips, HPK-125 Watt, quartz casing). The precipitate is filtered off, washed with hexane and dried. Yield: 3.8 g. That product is extracted with tetrahydrofuran in a Soxhlet apparatus for 20 hours. The insoluble residue is suspended in about 30 ml of tetrahydrofuran, and 300 ml of hexane are added (rate of addition: 1.2 ml/min). The product is isolated by filtration and washed with hexane. Yield: 3.2 g.

Elementary analysis: C 9.88%, N 1.18%, Cl 2.90%.

**Example 16**

2.3 g of cellulose tris(3-chloro-4-methylphenylcarbamate) (prepared in accordance with known procedures: J. Chromatogr., 363 (1986) 173) are dissolved in 48 ml of tetrahydrofuran. The resulting solution is divided into three portions. 8.1 g of aminosilanised silica (Nucleosil-4000, particle size 10  $\mu\text{m}$ , Macherey-Nagel) are in succession mixed with the three portions and then concentrated in a rotary evaporator. After drying *in vacuo*, 10.1 g of product are isolated.

- 15 -

**Immobilisation A:**

3.9 g of that material are suspended in 300 ml of hexane (isomeric mixture) and stirred. The suspension is irradiated for 24 hours with a submersible mercury discharge lamp (Philips, HPK-125 Watt, quartz casing). The precipitate is filtered off, washed with hexane and dried. Yield: 3.65 g. That product is extracted with tetrahydrofuran in a Soxhlet apparatus for 17 hours. The insoluble residue is suspended in about 30 ml of tetrahydrofuran, and 300 ml of hexane are added (rate of addition: 1.2 ml/min). The product is isolated by filtration and washed with hexane (3.4 g).

**Immobilisation B:**

3.6 g of that material are suspended together with 36 mg of thioxanthone in 300 ml of hexane (isomeric mixture) and stirred. The suspension is irradiated for 24 hours with a submersible mercury discharge lamp (Philips, HPK-125 Watt, quartz casing). The precipitate is filtered off, washed with hexane and dried. Yield: 3.41 g. That product is extracted with tetrahydrofuran in a Soxhlet apparatus for 17 hours. The insoluble residue is suspended in about 30 ml of tetrahydrofuran, and 300 ml of hexane are added (rate of addition: 1.2 ml/min). The product is isolated by filtration and washed with hexane.

Yield: 3.3 g.

Elementary analysis: C 11.95%, N 1.26%, Cl 3.12%.

**Example 17**

1.2 g of amylose tris(3,5-dimethylphenylcarbamate) (prepared in accordance with known procedures: Chem. Lett. 1987, 1857) are dissolved in a mixture of 15 ml of tetrahydrofuran and 15 ml of methylene chloride. The resulting solution is divided in three portions. 3.6 g of aminosilanised silica (Nucleosil-4000, particle size 10  $\mu$ m, Macherey-Nagel) are in succession mixed with the three portions and then concentrated in a rotary evaporator. After drying *in vacuo*, 4.4 g of product are isolated.

**Immobilisation:**

4.1 g of that material are suspended together with 41 mg of thioxanthone in 300 ml of hexane (isomeric mixture) and stirred. The suspension is irradiated for 24 hours with a submersible mercury discharge lamp (Philips, HPK-125 Watt, quartz casing). The precipitate is filtered off, washed with hexane and dried. Yield: 4.1 g. That product is

extracted in a Soxhlet apparatus with methylene chloride for 17 hours and then with tetrahydrofuran for 22 hours. The insoluble residue is suspended in about 30 ml of tetrahydrofuran, and 300 ml of hexane are added (rate of addition: 1.2 ml/min). The product is isolated by filtration and washed with hexane. Yield: 3.8 g.

Elementary analysis: C 13.01; H 1.26; N 1.34

**Column packing:**

2.5 g of the material obtained are made into a slurry in 25 ml of hexane/2-propanol (90:10, % by vol.) or in chloroform/heptane (50:50, % by vol.) and using the slurry method introduced into a steel column (25 cm x 0.4 cm) at a pressure of 100 bar.

**Example 18**

2 g of amylose (mol. wt. ~ 150 000, Serva) are dried at 130°C for 6 hours in a round-bottomed flask while being flushed through with nitrogen. There are then added in the given order at room temperature: 25 ml of pyridine, 0.1 ml of dibutyltin laurate and 10 ml of (S)-1-phenylethyl isocyanate. The suspension is boiled at reflux (bath temperature 130°C) for 72 hours. After cooling the solution at 60°C, 50 ml of methanol are added and the resulting suspension is poured into 300 ml of methanol. The suspension is filtered and washed with methanol. The solid residue is dissolved in 120 ml of methylene chloride. The resulting solution is filtered and precipitated in 500 ml of methanol. The precipitate is filtered off and washed with methanol. The filter cake is again dissolved in 120 ml of methylene chloride and precipitated with 500 ml of ethanol. The precipitate is filtered off, washed with ethanol and dried under a high vacuum at 60°C. Yield: 4 g. Elementary analysis: calc. C 65.66; H 6.18; N 6.96; found C 64.74; H 6.28; N 6.77.

2 g of amylose tris((S)-1-phenylethylcarbamate) are dissolved in a mixture of 30 ml of tetrahydrofuran and 30 ml of methylene chloride. The resulting solution is divided into three portions. 6.6 g of aminosilanised silica (Nucleosil-4000, particle size 7 mm, Macherey-Nagel) are in succession mixed with the three portions and then concentrated in a rotary evaporator. After drying *in vacuo*, 8.3 g of product are isolated.

**Immobilisation:**

3.2 g of that material are suspended together with 32 mg of thioxanthone in a mixture of methanol/water (175 ml each) and stirred (400 rev/min). The suspension is irradiated for

- 17 -

21 hours with a submersible mercury discharge lamp (Philips, HPK-125 Watt, quartz casing). The precipitate is filtered off, washed with 100 ml of ethanol and dried.

Yield: 3.28 g. That product is extracted with tetrahydrofuran in a Soxhlet apparatus for 15 hours. The insoluble residue is suspended in about 30 ml of tetrahydrofuran, and 300 ml of hexane are added (rate of addition: 1.6 ml/min). The product is isolated by filtration and washed with hexane. Yield: 3.1 g (76.9% immobilisation).

**Testing of the chiral stationary phases:**

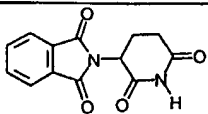
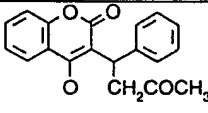
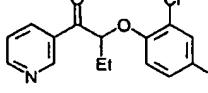
The phases from Examples 2, 4, 6, 11, 12, 14-17 are tested with various racemic structures and with various mobile phases (see Tables).

HPLC chromatography is carried out using a Shimadzu LC-6A system with a flow rate of 0.7 ml/min. and at room temperature. Detection is effected by means of UV spectroscopy and polarimetry (Perkin Elmer 241 LC). The separation factor  $\alpha$  is determined as the measurement value.

$$\alpha = \frac{k'_2}{k'_1} = \frac{t_2 - t_0}{t_1 - t_0} \text{ where } k'_2 \text{ and } k'_1 \text{ are the respective capacity factors of the second and}$$

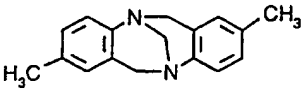
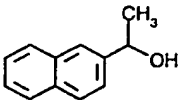
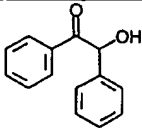
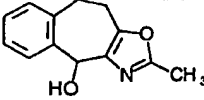
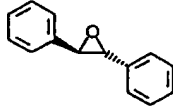
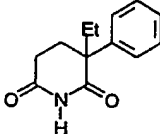
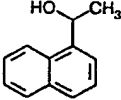
first eluted enantiomers and  $t_2$  and  $t_1$  are the retention times thereof.  $t_0$  is the elution time of tri-tert-butylbenzene (non-retained compound).

**Separation factor in chromatographic separations using the product of Example 2**

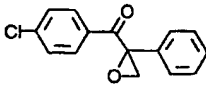
Mobile phase	hexane/ 2-propanol 9:1	heptane/ chloroform 6:4
	insoluble	1.21
	-	1.59
	2.11	1.28



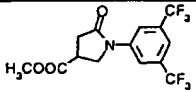
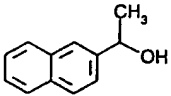
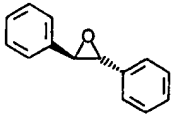
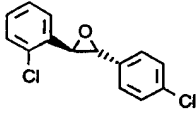
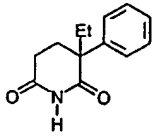
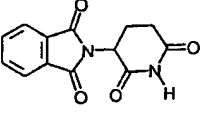
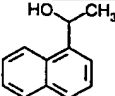
- 18 -

Mobile phase	hexane/ 2-propanol 9:1	heptane/ chloroform 6:4
	6.43	1.40
	1.29	1.19
	1.28	1.0
	1.37	1.0
	1.37	1.0
	1.72	1.51
	1.59	1.57

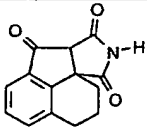
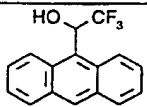
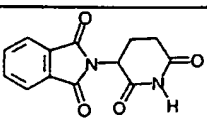
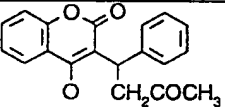
**Separation factor in chromatographic separations using the product of Example 4**

Mobile phase	heptane/ chloroform/ ethanol 60:40:3	heptane/ chloroform/ ethanol 65:35:1	heptane/ chloroform/ ethanol 75:25:0.5	heptane/ chloroform 75:25	chloroform/ heptane 9:1	hexane/ 2-propanol 9:1
	-	-	1.0	-	1.38	1.25

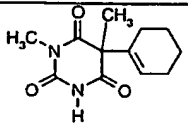
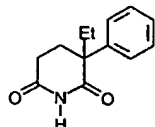
- 19 -

Mobile phase	heptane/ chloroform/ ethanol 60:40:3	heptane/ chloroform/ ethanol 65:35:1	heptane/ chloroform/ ethanol 75:25:0.5	heptane/ chloroform 75:25	chloroform/ heptane 9:1	hexane/ 2-propanol 9:1
	1.0	1.08	1.15	1.19	1.16	1.17
	1.18	1.22	1.24	1.23	1.23	1.41
	1.38	1.55	1.96	1.89	2.05	2.12
	1.0	1.0	1.36	1.30	1.53	1.54
	1.37	1.38	1.42	1.39		1.39
	1.24	1.22			insoluble	insoluble
	1.49	1.60	1.72	1.71	1.71	1.56

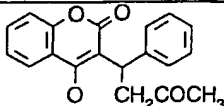
## Separation factor in chromatographic separations using the product of Example 6

Mobile phase	heptane/ chloroform/ ethanol 60:40:3
	1.45
	1.0
	1.29
	1.45

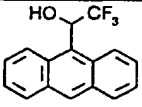
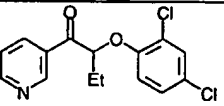
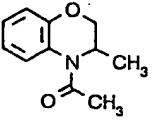
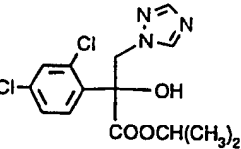
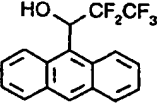
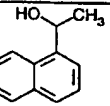
## Separation factor in chromatographic separations using the product of Example 9

Mobile phase	heptane/ chloroform 70:30
	1.13
	1.17

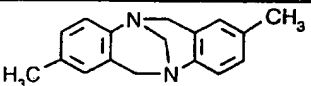
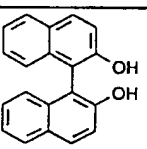
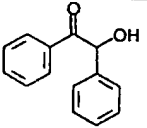
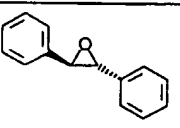
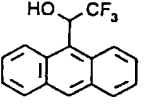
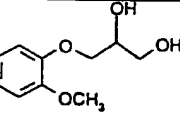
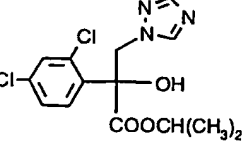
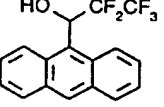
- 21 -

Mobile phase	heptane/ chloroform 70:30
	1.43

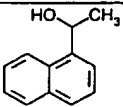
**Separation factor in chromatographic separations using the product of Example 11**

Mobile phase	hexane/ 2-propanol 9:1	chloroform/ heptane 1:1
	1.46	1.50
	1.27	1.0
	1.45	2.06
	1.0	1.24
	2.00	2.22
	1.18	1.24

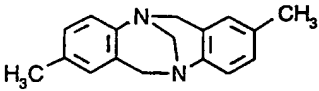
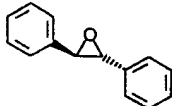
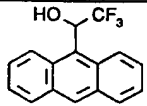
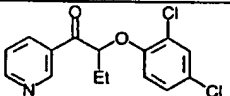
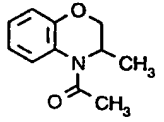
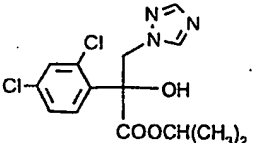
## Separation factor in chromatographic separations using the product of Example 12

Mobile phase	hexane/ 2-propanol 9:1	chloroform/ heptane 1:1	heptane/ THF/ 2-propanol 85:15:1
	1.46	1.48	1.67
	1.15	1.40	1.00
	1.40	1.23	1.30
	1.52	1.51	1.00
	2.56	2.96	2.11
	2.38	2.09	1.90
	1.40	1.63	1.55
	2.76	6.45	2.04

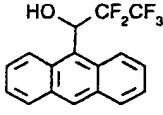
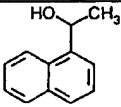
- 23 -

Mobile phase	hexane/ 2-propanol 9:1	chloroform/ heptane 1:1	heptane/ THF/ 2-propanol 85:15:1
	1.62	1.34	1.66

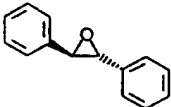
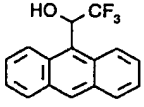
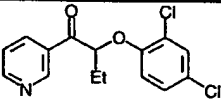
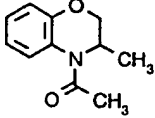
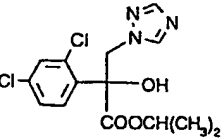
Separation factor in chromatographic separations using the product of Example 14

Immobilisation method	A	B	B
Mobile phase	hexane/ 2-propanol 9:1	hexane/ 2-propanol 9:1	chloroform/ heptane 1:1
	1.40	1.21	1.0
	1.45	1.37	1.0
	1.52	1.49	1.58
	1.42	1.35	1.0
	1.22	1.31	1.39
	1.37	1.23	1.36

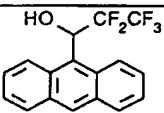
- 24 -

Immobilisation method	A	B	B
Mobile phase	hexane/ 2-propanol 9:1	hexane/ 2-propanol 9:1	chloroform/ heptane 1:1
	2.39	2.11	2.48
	1.22	1.21	1.23

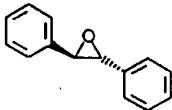
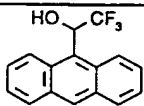
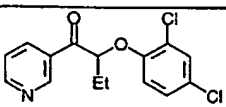
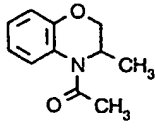
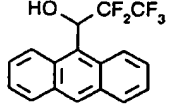
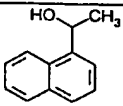
**Separation factor in chromatographic separations using the product of Example 15**

Immobilisation method	A	A	B	B
Mobile phase	hexane/ 2-propanol 9:1	chloroform/ heptane 1:1	hexane/ 2-propanol 9:1	chloroform/ heptane 1:1
	1.64	1.39	1.49	1.0
	1.39	1.30	1.0	1.20
	1.44	1.45	1.31	1.29
	1.24	1.74	1.19	1.87
	1.0	1.32	1.0	1.18

- 25 -

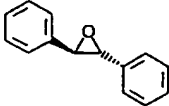
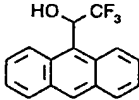
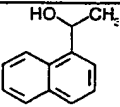
Immobilisation method	A	A	B	B
Mobile phase	hexane/ 2-propanol 9:1	chloroform/ heptane 1:1	hexane/ 2-propanol 9:1	chloroform/ heptane 1:1
	1.74	2.03	1.0	1.43

**Separation factor in chromatographic separations using the product of Example 16**

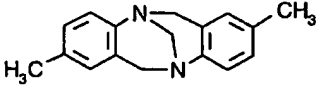
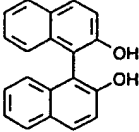
Immobilisation method	A	A	B	B
Mobile phase	hexane/ 2-propanol 9:1	chloroform/ heptane 1:1	hexane/ 2-propanol 9:1	chloroform/ heptane 1:1
	1.79	1.86	1.51	1.0
	1.36	1.42	1.29	1.42
	1.31	1.24	1.25	1.18
	1.09	1.16	1.08	1.43
	1.47	1.91	1.54	2.02
	1.22	1.18	1.16	1.15



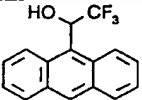
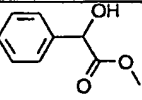
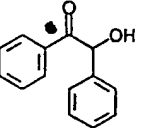
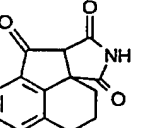
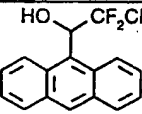
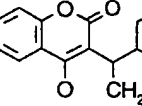
## Separation factor in chromatographic separations using the product of Example 17

Mobile phase	hexane/ 2-propanol 9:1	chloroform/ heptane 1:1	hexane/ dichloromethane/ 2-propanol 80:20:2.5
	1.61	1.0	1.20
	1.0	1.29	1.20
	1.45	2.19	1.73

## Separation factor in chromatographic separations using the product of Example 18

Mobile phase	hexane/ 2-propanol 9:1	heptane/ chloroform/ 2-propanol 75:25:1	heptane/ chloroform 1:1
	1.85	1.62	1.57
	1.19	1.23	1.23

- 27 -

Mobile phase	hexane/ 2-propanol 9:1	heptane/ chloroform/ 2-propanol 75:25:1	heptane/ chloroform 1:1
	1.40	1.59	1.54
	1.10	1.31	1.39
	1.50	1.54	1.56
	1.86	2.01	2.00
	2.21	2.56	2.47
	2.93	3.87	3.85

What is claimed is:

1. A photochemically cross-linked polysaccharide derivative in which the OH groups as OR groups have been esterified or converted into carbamate (urethane) or mixtures thereof, with the proviso that the OR groups do not contain polymerisable double bonds prior to the cross-linking.
2. A photochemically cross-linked polysaccharide derivative in which the OH groups as OR groups have been converted into an unsubstituted or substituted aryl, arylalkyl, hetaryl or heterarylalkyl ester or into an unsubstituted or substituted aryl, arylalkyl, hetaryl or hetarylalkyl carbamate (urethane) or mixtures thereof, with the proviso that the OR groups do not contain polymerisable double bonds prior to the cross-linking.
3. A photochemically cross-linked polysaccharide derivative in which the OH groups as OR groups have been converted into an unsubstituted or substituted aryl or arylalkyl ester or into an unsubstituted or substituted aryl or arylalkyl carbamate or mixtures thereof, with the proviso that the OR groups do not contain polymerisable double bonds prior to the cross-linking.
4. A photochemically cross-linked cellulose or amylose derivative in which the OH groups as OR groups have been converted into an aryl or arylalkyl ester or aryl or arylalkyl carbamate, the ester or carbamate being unsubstituted or mono- or poly-substituted by lower alkyl and/or by halogen, or mixtures thereof, with the proviso that the OR groups do not contain polymerisable double bonds prior to the cross-linking.
5. A photochemically cross-linked cellulose or amylose derivative in which the OH groups as OR groups have been converted into a phenyl or benzyl ester or phenyl or benzyl carbamate, the ester or carbamate being unsubstituted or mono- or poly-substituted by lower alkyl and/or by halogen, or mixtures thereof, with the proviso that the OR groups do not contain polymerisable double bonds prior to the cross-linking.
6. A process for the preparation of a photochemically cross-linked polysaccharide derivative according to claim 1, wherein a polysaccharide derivative in which the OH groups as

OR groups have been esterified or converted into carbamate (urethane), after previously being coated onto a carrier or after previous conditioning as pure material using an emulsion, is cross-linked by means of (hv)-irradiation to form a compound according to claim 1.

7. A process according to claim 6, wherein a polysaccharide derivative in which the OH groups as OR groups have been converted into an unsubstituted or substituted aryl, arylalkyl, hetaryl or hetarylalkyl ester or into an unsubstituted or substituted aryl, arylalkyl, hetaryl or hetarylalkyl carbamate, after previously being coated onto a carrier or after previous conditioning as pure material using an emulsion, is cross-linked by means of (hv)-irradiation to form a compound of claim 2.

8. A process according to claim 6, wherein a polysaccharide derivative in which the OH groups as OR groups have been converted into an unsubstituted or substituted aryl or arylalkyl ester or into an unsubstituted or substituted aryl or arylalkyl carbamate, after previously being coated onto a carrier or after previous conditioning as pure material using an emulsion, is cross-linked by means of (hv)-irradiation to form a compound of claim 3.

9. A process according to claim 6, wherein a cellulose or amylose derivative in which the OH groups as OR groups have been converted into an aryl or arylalkyl ester that is unsubstituted or mono- or poly-substituted by lower alkyl and/or by halogen or into an aryl or arylalkyl carbamate that is unsubstituted or mono- or poly-substituted by lower alkyl and/or by halogen, after previously being coated onto a carrier or after previous conditioning as pure material using an emulsion, is cross-linked by means of (hv)-irradiation to form a compound of claim 4.

10. A process according to claim 6, wherein a cellulose or amylose derivative in which the OH groups as OR groups have been converted into a phenyl or benzyl ester that is unsubstituted or mono- or poly-substituted by lower alkyl and/or by halogen or into a phenyl or benzyl carbamate that is unsubstituted or mono- or poly-substituted by lower alkyl and/or by halogen, after previously being coated onto a carrier or after previous conditioning as pure material using an emulsion, is cross-linked by means of (hv)-irradiation to form a compound of claim 5.

- 30 -

11. A process according to any one of claims 6 to 10, wherein the cross-linking is effected by irradiation by means of a submersible mercury discharge lamp.
12. A process according to any one of claims 6 to 10, wherein the cross-linking is effected by irradiation by means of a laser lamp.
13. A process according to any one of claims 6 to 10, wherein the cross-linking is effected in the presence of a photosensitiser.
14. A process according to any one of claims 6 to 10, wherein the carrier used for the coating is silica gel, modified silica gel, aluminium oxide (alumina), glass, graphite or zirconium oxide.
15. A process according to any one of claims 6 to 10, wherein an inert solvent is used for the preparation of a suspension.
16. The use of a photochemically cross-linked polysaccharide derivative according to any one of claims 1 to 5 as a stationary phase in chromatographic procedures, especially for the separation of enantiomers.
17. The use of a photochemically cross-linked polysaccharide derivative according to any one of claims 1 to 5 as a material for the preparation of membranes for various types of application.
18. The use of a photochemically cross-linked polysaccharide derivative according to any one of claims 1 to 5 in the preparation of coatings on various materials, for example wood, paper, plastics and metals.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC/EP 96/03145

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C08B37/00 C08B15/00 C08B33/00 B01J20/00 C09D105/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C08B B01J C09D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JOURNAL OF LIQUID CHROMATOGRAPHY, vol. 18, no. 8, 1995, pages 1521-1532, XP000574145 L. OLIVEROS ET AL.: "Chiral chromatographic discrimination ability of a cellulose 3,5-dimethylphenylcarbamate/10-undecenoate mixed derivative fixed on several chromatographic matrices" cited in the application see abstract	1,6,14, 16
A	EP,A,0 321 882 (HERCULES INCORPORATED) 28 June 1989 see abstract	1,6,18
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another, citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 November 1996

Date of mailing of the international search report

06.12.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Mazet, J-F

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC./EP 96/03145

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,92 13894 (EASTMAN KODAK COMPANY) 20 August 1992 see abstract	1,6,18
A	----- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 18, no. 322 (C-1214) [6662] , 20 June 1994 & JP,A,06 073102 (SEIKAGAKU KOGYO CO LTD), 15 March 1994, see abstract -----	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC/EP 96/03145

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-321882	28-06-89	US-A- 4861629	29-08-89
		CA-A- 1302626	02-06-92
		DE-D- 3888134	07-04-94
		DE-T- 3888134	01-06-94
		JP-A- 1203453	16-08-89
		NO-A,C 173608	05-01-94
-----			
WO-A-9213894	20-08-92	US-A- 5138006	11-08-92
		CA-A- 2078690	12-08-92
		EP-A- 0525161	03-02-93
-----			





## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :</b> <b>C08B 11/187, 13/00, 15/06, 33/00, 37/08, B01J 20/32</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale: WO 95/18833</b> <b>(43) Date de publication internationale: 13 juillet 1995 (13.07.95)</b>
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR95/00008 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 5 janvier 1995 (05.01.95) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 94/00041 5 janvier 1994 (05.01.94) FR <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> CONSERVATOIRE NATIONAL DES ARTS ET METIERS [FR/FR]; 292, rue Saint-Martin, F-75003 Paris (FR). <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> OLIVEROS, Laureano [FR/FR]; 16, rue de Vandrezanne, F-75013 Paris (FR). MIN-GUILLON, Cristina [ES/ES]; Calle Gaiter del Llobregat, 51, E-08820 El Prat del Llobregat (ES). LOPEZ, Pilar [ES/ES]; Paseo Cuéllar, 51, E-50007 Saragosse (ES). <b>(74) Mandataires:</b> SUEUR, Yvette etc.; Cabinet Sueur & L'Helgoualch. 78, rue Carnot, F-95240 Corneilles-en-Parisis (FR).		<b>(81) Etats désignés:</b> CA, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>
<b>(54) Title: POLYSACCHARIDE DERIVATIVES AND THEIR USE FOR PREPARING STATIONARY CHIRAL PHASES SUITABLE FOR SEPARATING ISOMERS</b> <b>(54) Titre: DERIVES POLYSACCHARIDIQUES ET LEUR EMPLOI POUR LA PREPARATION DE PHASES STATIONNAIRES CHIRALES UTILES POUR LA SEPARATION D'ISOMERES</b> <b>(57) Abstract</b> <p>Polysaccharide derivatives containing unsaturated substituents and aromatic substituents, and their use for preparing stationary chiral phases suitable for separating isomers of chemical compounds, are disclosed.</p> <b>(57) Abrégé</b> <p>L'invention concerne des dérivés polysaccharidiques contenant des substituants insaturés et des substituents aromatiques, et leur emploi pour la préparation de phases stationnaires chirales pour la séparation des isomères de composés chimiques.</p>		

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

DERIVES POLYSACCHARIDIQUES ET LEUR EMPLOI POUR LA PREPARATION DE PHASES  
STATIONNAIRES CHIRALES UTILES POUR LA SEPARATION D'ISOMERES

La présente invention concerne de nouveaux dérivés  
5 polysaccharidiques et leur emploi pour la préparation de  
phases stationnaires chirales utiles pour la séparation des  
isomères optiques, des isomères géométriques ou de polymères  
de poids moléculaires différents.

Il est connu que, en particulier dans le domaine des  
10 médicaments et des produits à usage agricole, l'activité des  
produits racémiques est différente de celle des isomères.

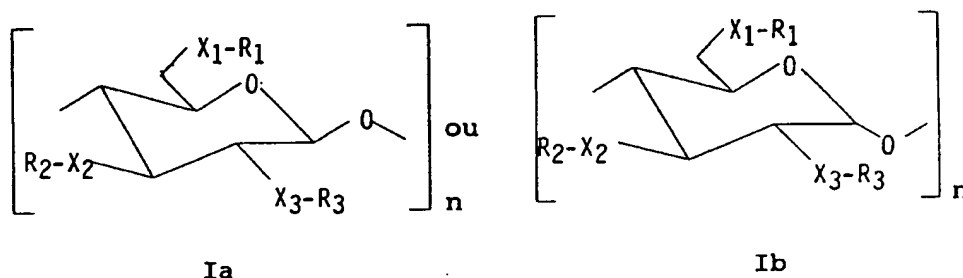
Généralement, en particulier dans le cas d'isomères  
optiques, il est connu d'effectuer la séparation par cris-  
tallisation fractionnée ou par cristallisation par balance-  
15 ment.

Il est également connu d'effectuer la séparation par  
application de techniques chromatographiques. En particu-  
lier, dans le brevet européen EP-B-0 147 804, il a été  
montré que des dérivés de la cellulose ayant un groupement  
20 contenant un radical aromatique conviennent particulièrement  
bien pour séparer plus particulièrement des isomères opti-  
ques. Ainsi des dérivés de la cellulose ayant un degré de  
polymérisation de préférence compris entre 10 et 500 dont le  
degré de substitution par des groupements ayant un noyau  
25 aromatique est compris entre 1,8 et 3 conviennent particu-  
lièrement bien, lorsqu'ils sont adsorbés sur un support  
minéral (silice, alumine) ou organique (polymères  
styréniques, acryliques), pour effectuer la séparation  
d'isomères optiques par chromatographie.

Parmi ces dérivés de la cellulose peut être plus  
spécialement cité le triphénylcarbamate de cellulose qui  
peut être obtenu par action du phénylisocyanate sur la  
cellulose. Cependant ces dérivés n'ont qu'une application  
limitée du fait de leur solubilité dans certains solvants.  
35 Il en résulte que tous les isomères optiques ne peuvent pas  
être séparés par chromatographie sur une colonne contenant  
un tel support.

La présente invention concerne de nouveaux polysaccharides modifiés, qui permettent la séparation d'isomères optiques, d'isomères géométriques ou de polymères appartenant à des familles chimiques très différentes, et qui se fixent facilement par réticulation sur des supports divers ou par liaison covalente sur une silice fonctionnalisée pour donner des phases stationnaires stables dans différents solvants tels que les hydrocarbures halogénés, les éthers, les esters, les cétones ou les alcools, utilisables tant en phase normale qu'en phase reverse.

Un polysaccharide selon la présente invention est constitué par des unités structurales formant une chaîne linéaire ou ramifiée et qui peuvent être représentées par l'une des formules générales ci-dessous:



15 dans lesquelles :

- a) les symboles  $X_1$ ,  $X_2$  et  $X_3$ , identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène ou le groupement -NH ;
- b) chacun des symboles  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  représente indépendamment :

20 - un radical éthylénique ayant la formule générale  
R-(CH=CH-CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-A-Y- (II) dans laquelle m est un nombre  
entier non nul au plus égal à 5, R représente un atome  
d'hydrogène ou un radical alkyle substitué ou non, linéaire  
ou ramifié, ayant de 1 à 8 atomes de carbone, Y représente  
25 une simple liaison ou un groupement -NH-CO- ou un groupement  
-NH-CS- ou un groupement -CO-, A représente une simple  
liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié ayant de  
1 à 21 atomes de carbone, ou un radical arylène ayant de 6 à  
18 atomes de carbone ou un radical aralkylène ayant de 7 à  
30 40 atomes de carbone,

- ou un radical ayant la formule  $A_2-A_1-CX-$  (III) dans laquelle X représente un atome d'oxygène ou de soufre,  $A_1$  représente une simple liaison ou un groupement  $-NH-$  et  $A_2$  représente un radical aryle ayant de 6 à 24 atomes de carbone ou un radical aralkyle ayant de 7 à 36 atomes de carbone ou un radical alkylaryle ayant de 7 à 18 atomes de carbone,

- ou un atome d'hydrogène ou un groupe  $NO_2$ .  
n étant un nombre entier compris entre 5 et 2000, étant entendu que dans chaque unité structurale Ia ou Ib, l'un au moins des symboles  $X_1$ ,  $X_2$  et  $X_3$  représente un atome d'oxygène, et que dans au moins une partie des unités structurales constituant le polysaccharide, l'un au moins des symboles  $R_1$ ,  $R_2$  ou  $R_3$  représente un radical de formule générale (II) et l'un au moins des symboles  $R_1$ ,  $R_2$  ou  $R_3$  représente un radical de formule générale (III).

Les radicaux arylènes ou aryles contenus respectivement dans les radicaux de formule générale (II) et (III) peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, les radicaux alkoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone et les groupes nitro. Les radicaux arylènes contenus dans les radicaux de formule générale (II) sont, de préférence, des radicaux phénylènes ou des radicaux naphtylènes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, les radicaux alkyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone et les groupes nitro. Les radicaux aryles contenus dans les radicaux de formule générale (III) sont, de préférence, des radicaux phényles ou des radicaux naphtyles éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, les radicaux alkyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone et les groupes nitro.

Généralement, les polysaccharides selon l'invention ont un degré de polymérisation compris entre 5 et 2000 et de préférence entre 10 et 500.

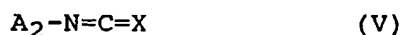
5 Généralement, les polysaccharides selon l'invention contiennent de 0,05 à 2,95 groupes de formule générale (II) par unité structurale de formule générale (Ia ou Ib), et de 0,05 à 2,95 groupes de formule générale (III) par unité structurale de formule générale (Ia ou Ib).

10 Généralement, les polysaccharides selon l'invention dérivent de l'amylose, de la cellulose ou du chitosan.

Selon l'invention, les polysaccharides modifiés peuvent être obtenus par action sur un polysaccharide non protégé d'un composé de formule générale :



15 dans laquelle R, m et A sont définis comme précédemment et  $Y_1$  représente un atome d'halogène (chlore, brome) ou un groupe  $-N=C=O$  ou  $-N=C=S$  ou un groupe  $-CO-Z$  dans lequel Z représente un atome d'halogène (chlore, brome) pour introduire un radical éthylénique de formule générale (II), et  
20 par action d'un isocyanate ou d'un isothiocyanate de formule générale :



25 dans laquelle  $A_2$  est défini comme précédemment et X représente un atome d'oxygène ou de soufre ou d'un composé de formule générale :



30 dans laquelle  $A_2$  et  $A_1$  sont définis comme précédemment, et  $Z_1$  représente un atome d'halogène (chlore, brome) pour introduire un radical de formule générale (III).

Selon l'invention, l'introduction des radicaux de formule générale (II) ou (III) s'effectue dans les conditions habituellement utilisées pour préparer un éther, un ester, un amide, un carbamate, un thiocarbamate, une urée ou une thiourée à partir de l'alcool ou de l'amine correspondant.

35 L'ordre d'introduction des réactifs de formule générale (IV), (V) ou (VI) influe sur les caractéristiques énantio-sélectives des phases stationnaires chirales obtenues à partir des polysaccharides ainsi modifiés.

Généralement, le premier réactif utilisé réagit de préférence avec la fonction alcool primaire de l'unité osidique en position 6 lorsque le polysaccharide de départ est la cellulose ou l'amylose ou sur la fonction amine en position 2 lorsque le polysaccharide de départ est le chitosan.

Les polysaccharides modifiés selon la présente invention sont particulièrement utiles pour effectuer la séparation d'un produit chimique d'un mélange et plus particulièrement la séparation d'un isomère de son mélange racémique. De préférence, les polysaccharides modifiés sont utilisés pour la mise en oeuvre de techniques de séparation par chromatographie telles que la chromatographie en phase liquide, la chromatographie en couche mince ou la chromatographie en phase gazeuse.

Pour la mise en oeuvre de la chromatographie en phase liquide ou en phase gazeuse, il est nécessaire d'utiliser une colonne contenant le polysaccharide modifié éventuellement fixé sur un support.

La présente invention a également pour objet une phase stationnaire chirale contenant un polysaccharide modifié fixé par liaison covalente ou par réticulation sur un support éventuellement fonctionnalisé, le dit polysaccharide étant constitué par des unités structurales formant une chaîne linéaire ou ramifiée et qui peuvent être représentées par l'une des formules générales Ia ou Ib ci-dessus dans lesquelles :

- a) les symboles  $X_1$ ,  $X_2$  et  $X_3$ , identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène ou le groupement -NH ;
- b) les symboles  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$ , identiques ou différents, représentent :
  - un radical éthylénique ayant la formule générale  $R-(CH=CH-CH_2)_m-A-Y-$  (II) dans laquelle m est un nombre entier non nul au plus égal à 5, R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle substitué ou non, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 8 atomes de carbone, Y représente une simple liaison ou un groupement -NH-CO- ou un groupement -NH-CS- ou un groupement -CO-, A représente une simple liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié ayant de 1 à

21 atomes de carbone, ou un radical arylène ayant de 6 à 18 atomes de carbone ou un radical aralkylène ayant de 7 à 40 atomes de carbone,

- ou un radical ayant la formule  $A_2-A_1-CX-$  (III) dans laquelle X représente un atome d'oxygène ou de soufre,  $A_1$  représente une simple liaison ou un groupement  $-NH-$  et  $A_2$  représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 24 atomes de carbone ou un radical aryle ayant de 6 à 24 atomes de carbone ou un radical aralkyle ayant de 7 à 36 atomes de carbone ou un radical alkylaryle ayant de 7 à 18 atomes de carbone,

- ou un atome d'hydrogène ou un groupe  $NO_2$ .

n étant un nombre entier compris entre 5 et 2000, étant entendu que dans chaque unité structurale Ia ou Ib, l'un au moins des symboles  $X_1$ ,  $X_2$  et  $X_3$  représente un atome d'oxygène, et que dans au moins une partie des unités structurales constituant le polysaccharide, l'un au moins des symboles  $R_1$ ,  $R_2$  ou  $R_3$  représente un radical de formule générale (II).

De préférence, le polysaccharide est utilisé sur un support minéral, tel que la silice, l'alumine ou le graphite, ou sur un support organique naturel ou synthétique, tel qu'un polymère acrylique, sur lequel il est fixé soit par liaison covalente lorsque le support a été fonctionnalisé, soit par réticulation du polysaccharide sur le support.

Généralement, la fixation ou la réticulation se font par une réaction de polymérisation par l'intermédiaire des doubles liaisons carbone-carbone. De préférence, la fixation ou la réticulation s'effectue par chauffage, à une température voisine généralement de  $100^\circ C$ , éventuellement en présence d'un initiateur de polymérisation tel que l' $\alpha, \alpha'$ -azoisobutyronitrile.

Généralement, on utilise des particules de support d'une granulométrie comprise entre 3 et  $60 \mu m$  dont la porosité peut varier de 6 à 400 nm.



La quantité de polysaccharide lié au support est comprise entre 1 et 50 % en poids et de préférence entre 5 et 30 %.

L'efficacité d'une colonne contenant un polysaccharide modifié selon la présente invention peut être caractérisée par le facteur de capacité du soluté ( $k'1$ ) qui se mesure par le rapport  $(t_r - t_0)/t_0$  dans lequel  $t_r$  représente le temps de rétention du soluté 1 et  $t_0$  représente le temps de rétention d'un produit non retenu, et par le facteur de sélectivité  $\alpha$  qui représente la rétention relative des solutés 1 et 2 et qui s'exprime par le rapport  $k'2/k'1$ .

Pour obtenir une séparation satisfaisante, il est particulièrement avantageux d'utiliser un polysaccharide modifié pour lequel  $k'1$  est inférieur ou égal à 5 et  $\alpha$  est supérieur à 1.

Les polysaccharides modifiés fixés sur un support convenable selon la présente invention peuvent être utilisés pour le remplissage de colonnes chromatographiques. Les colonnes chromatographiques remplies avec des phases stationnaires préparées à partir des polysaccharides modifiés peuvent indifféremment être utilisées en phase normale ou en phase reverse.

Pour la mise en oeuvre de la chromatographie en couche mince, on utilise une couche ayant de 0,1 à 1 mm d'épaisseur constituée par un polysaccharide fixé sur un support convenable dont la granulométrie peut varier de 0,01 mm à 0,2 mm associées à un liant.

Une phase stationnaire chirale de la présente invention peut également être constituée par un polysaccharide modifié obtenu sous forme de microbilles par précipitation de sa solution à l'aide d'un non solvant. Le polysaccharide constituant ces microbilles est ensuite réticulé par chauffage à sec vers 100°C, éventuellement en présence d'un initiateur de polymérisation tel que l' $\alpha, \alpha'$ -azoisobutyronitrile, ce qui diminue ou supprime sa solubilité dans les solvants organiques. La phase stationnaire chirale ainsi obtenue peut être utilisée pour le remplissage de colonnes chromatographiques ou comme adsorbant pour la chromatographie en couche mince.

Ces colonnes et plaques chromatographiques peuvent être utilisées en phase normale et en phase reverse.

Une phase stationnaire chirale contenant un polysaccharide fixé sur un support ou sous forme de microbilles dans lequel l'un au moins des symboles  $R_1$ ,  $R_2$  ou  $R_3$  représente un radical de formule générale (III) dans laquelle  $A_2$  représente un radical aryle ayant de 6 à 24 atomes de carbone ou un radical aralkyle ayant de 7 à 36 atomes de carbone ou un radical alkylaryle ayant de 7 à 18 atomes de carbone est particulièrement préférée.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

#### EXEMPLE 1

On met en suspension 0,5 g de cellulose native (commercialisée par la société Merck), contenant 3,1 mM de motifs glucose, dans 15 cm<sup>3</sup> de toluène. Après déshydratation de la cellulose par distillation azéotropique jusqu'à siccité, on ajoute 40 cm<sup>3</sup> de pyridine. Après distillation de 15 cm<sup>3</sup> de solvant et refroidissement, on ajoute 1,32 g de chlorure de 10-undécényle (6,5 mM). On chauffe au reflux pendant 1 heure et on effectue un prélèvement dont l'analyse (C = 67,55 % ; H = 9,27 %) montre que le degré de substitution est 1,8. On ajoute alors 0,850 g de 3,5-diméthylphénylisocyanate (5,6 mM) et on chauffe au reflux pendant 1 nuit. Après filtration à chaud sur verre fritté n° 2, le mélange réactionnel est versé dans 100 cm<sup>3</sup> de méthanol. Après filtration, le précipité est dissous dans le minimum de pyridine. La solution est filtrée sur verre fritté n° 2 et le filtrat est versé dans un mélange méthanol-eau (1-1 en volumes). Après filtration et lavage au méthanol, on obtient un produit dont les caractéristiques sont les suivantes :

- analyse élémentaire : C = 68,58% ; H = 8,67% ; N = 2,12%
- degré de substitution : 1,8 (undécényle), 0,9 (3,5-diméthylphénylcarbamate).

#### EXEMPLE 2

Dans les conditions de l'exemple 1, on déshydrate et on traite par de la pyridine, 0,83 g de cellulose microcristalline commercialisée par la société Merck sous la marque Avicel®, contenant 5,1 mM de motifs glucose.

- On ajoute ensuite du 3,5-diméthylphénylisocyanate (2,5 mM par motif glucose). On chauffe au reflux pendant une nuit et on effectue un prélèvement dont l'analyse (C = 62,60 % ; H % = 6,25 % ; N = 6,36 %) montre que le degré de substitution est 1,8. On ajoute ensuite du chlorure de 10-undécénoyle (5,5 mM) et on chauffe pendant 1 heure au reflux. Après traitement comme dans l'exemple 1, on obtient un produit dont les caractéristiques sont les suivantes :
- analyse élémentaire : C = 66,15% ; H = 7,70% ; N = 5,15%
  - degré de substitution : 1,8 (3,5-diméthylphénylcarbamate), 0,8 (10-undécénoyle).

#### EXEMPLE 3

- A partir de 0,5 g de cellulose microcristalline commercialisée par la société Merck sous la marque Avicel<sup>®</sup>, contenant 3,1 mM de motifs glucose, en opérant dans les conditions décrites dans l'exemple 1, et en utilisant d'abord le chlorure de 10-undécénoyle (3,7 mM), on obtient un produit dont le degré de substitution est égal à 1, puis en utilisant du 3,5-diméthylphénylisocyanate (7,7 mM), on obtient un produit dont les caractéristiques sont les suivantes :
- analyse élémentaire : C = 65,38% ; H = 7,43% ; N = 4,10%
  - degré de substitution : 1 (10-undécénoyle) ; 1,6 (3,5-diméthylphénylcarbamate).

#### EXEMPLE 4

- Dans les conditions de l'exemple 1, on déshydrate et on traite par de la pyridine, 1 g de cellulose microcristalline commercialisée par la société Merck sous la marque Avicel<sup>®</sup>, contenant 6,2 mM de motifs glucose.

- On ajoute ensuite, à une température voisine de 20°C, de l'allylisocyanate (9,3 mM, soit 1,5 mM par motif glucose). On chauffe au reflux pendant 1 nuit et on effectue un prélèvement dont l'analyse (C = 43,76 % ; H = 6,31 % ; N = 1,74 %) montre que le degré de substitution est 0,2. On ajoute ensuite du 3,5-diméthylphénylisocyanate (18,6 mM soit 3 mM par motif glucose) et on chauffe au reflux pendant une nuit. Après traitement comme dans l'exemple 1, on obtient un produit dont les caractéristiques sont les suivantes :
- analyse élémentaire : C = 59,34% ; H = 6,94% ; N = 6,15%

- degré de substitution : 0,2 (allylcarbamate) ; 1,7 (3,5-diméthylphénylcarbamate).

#### EXEMPLE 5

Dans les conditions de l'exemple 1, on déshydrate et on  
5 traite par de la pyridine, 2 g de cellulose microcristalline commercialisée par la société Merck sous la marque Avicel®, contenant 12,3 mM de motifs glucose.

On ajoute ensuite du chlorure de 10-undécénoyle (5 mM soit 0,4 mM par motif glucose). On chauffe 1 heure au reflux  
10 et effectue un prélèvement (C = 50,47 % ; H = 7,27 %) qui montre que le degré de substitution est 0,2. On ajoute alors du 3,5-diméthylphénylisocyanate (3,5 mM par motif glucose) et on chauffe au reflux pendant une nuit. Après traitement comme dans l'exemple 1, on obtient un produit dont les  
15 caractéristiques sont les suivantes :

- analyse élémentaire : C = 66,11% ; H = 6,60% ; N = 6,48%
- degré de substitution : 0,2 (10-undécénoyle) ; 2,8 (3,5-diméthylphénylcarbamate).

#### EXEMPLE 6

On déshydrate 0,84 g d'amylose, commercialisé par la  
20 société Fluka, contenant 5,2 mM de motifs glucose, dans les conditions de l'exemple 1. Le produit est repris par 80 cm<sup>3</sup> de pyridine et chauffé pour éliminer 30 cm<sup>3</sup> de solvant par distillation. On ajoute ensuite 1,16 g de chlorure de  
25 10-undécénoyle (5,7 mM) et on chauffe pendant 1 heure au reflux. Après prélèvement d'un échantillon pour analyse (C = 64,78 % ; H = 8,89 %), on ajoute du 3,5-diméthylphénylisocyanate (1,91 g, soit 13 mM), et on chauffe au reflux pendant une nuit. Après traitement comme dans l'exemple  
30 1(ex2), on obtient un produit dont les caractéristiques sont les suivantes :

- analyse élémentaire : C = 67,49% ; H = 7,53% ; N = 4,05%
- degré de substitution : 1,1 (10-undécénoyle) ; 1,8 (3,5-diméthylphénylcarbamate).

35

#### EXEMPLE 7

Dans les conditions de l'exemple 6, on déshydrate et on  
traite par de la pyridine 0,8 g de chitosan bas poids moléculaire commercialisé par la société Fluka, contenant 5,5 mM

- de motifs 2-amino-2-déoxyglucose. On ajoute ensuite 5 g de 3,5-diméthylphénylisocyanate (34 mM), et on chauffe au reflux pendant 24 heures. Après prélèvement d'un échantillon pour analyse (C = 63,73 % ; H = 5,95 % ; N = 8,89 %), on
- 5 ajoute 5 g de chlorure de 10-undécénoyle (10 mM) et on chauffe pendant 1 heure au reflux. Après traitement comme dans l'exemple 1(ex2), on obtient un produit dont les caractéristiques sont les suivantes :
- analyse élémentaire : C = 65,36% ; H = 6,28% ; N = 8,01%
- 10 - degré de substitution : 2,2 (3,5-diméthylphényl-carbamate) ; 0,4 (10-undécénoyle).

#### EXEMPLE 8

- 5 g d'acétate de cellulose commercialisé par la société Aldrich sous la référence 18,095-5 contenant 39 % en poids
- 15 de groupes acétates, sont déshydratés et traités par la pyridine comme décrit dans l'exemple 1. On ajoute à la température ambiante, 3,2 g de chlorure de 10-undécénoyle. Après chauffage au reflux pendant 90 min. et filtration à chaud sur verre fritté n° 2, le mélange réactionnel est
- 20 versé dans un mélange de 350 cm<sup>3</sup> de méthanol et 100 cm<sup>3</sup> d'eau. Le solide obtenu est filtré, puis dissous dans de l'acétone et reprecipité dans le méthanol. Après filtration, lavage au méthanol et séchage, on obtient un produit dont les caractéristiques sont les suivantes ;
- 25 - analyse élémentaire : C = 57,24 % ; H = 7,07 %
  - degré de substitution : 2,4 (acétate) ; 0,55 (undécénoyle)

#### EXEMPLE 9

- Dans les conditions de l'exemple 1, on déshydrate et on traite par de la pyridine, 1,5 g de cellulose microcristal-
- 30 line commercialisée par la société Merck sous la marque Avicel®, contenant 9,3 mM de motifs glucose.

- On ajoute ensuite 3,05 g de chlorure d'oléolye (5,7 mM) et on chauffe à reflux pendant 1 heure. Après prélèvement d'un échantillon pour analyse, on ajoute 3,42 g de
- 35 3,5-diméthylphénylisocyanate (23,3 mM, soit 2,5 mM par motif glucose) et on chauffe à reflux pendant 3 heures. Après traitement comme dans l'exemple 1(ex2), on obtient un produit dont les caractéristiques sont les suivantes :

- analyse élémentaire: C = 69,16 % ; H = 10,80 % ; N = 3,42 %).
- degré de substitution : 0,9 (oléyle) ; 1,53 (3,5-diméthylphénylcarbamate).

5 Les phases stationnaires chirales peuvent être préparées de la manière suivante :

On dissout le dérivé polysaccharidique (5 à 30 % en poids par rapport au support) dans du chloroforme ou dans un mélange chloroforme-pyridine. Après filtration sur verre  
10 fritté, on ajoute le support. La solution est soumise pendant quelques minutes aux ultra-sons puis le solvant est évaporé sous pression réduite à une température comprise entre 30 et 40°C jusqu'à siccité. La polymérisation est effectuée à sec à une température voisine de 100°C en présence ou non de 10 % en poids par rapport au dérivé poly-  
15 saccharidique d'un initiateur de polymérisation tel que l' $\alpha$ ,  $\alpha'$ -azoisobutyronitrile. Le produit est repris par le chloroforme, agité pendant une nuit à une température voisine de 20°C puis chauffé au reflux pendant 2 heures. Après filtra-  
20 tion sur verre fritté et lavage au chloroforme, le filtrat est concentré à sec, puis pesé. Le poids du résidu obtenu permet de déterminer la quantité de polysaccharide fixé sur le support.

Dans les exemples suivants sont décrites des phases  
25 stationnaires chirales obtenues à partir des polysaccharides décrits dans les exemples 1 à 9 et de différents supports.

#### EXEMPLE A

En opérant comme indiqué ci-dessus, en utilisant le polysaccharide obtenu à l'exemple 1 et une silice sphérique  
30 fonctionnalisée dont la granulométrie est de 5  $\mu$ m et la porosité de 500 Å, comme support, à raison de 11 % en poids de polysaccharide par rapport au support, on obtient une phase stationnaire chirale dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 35 - analyse élémentaire : C = 6,74 % ; H = 0,88 % ; N = 0,35 %  
- teneur en sélecteur chiral : 9,0 % en poids.

La silice fonctionnalisée peut être préparée de la manière suivante :

- On déshydrate 10 g de silice sphérique (5  $\mu\text{m}$  ; 500 Å, commercialisée sous la marque Nucleosil<sup>®</sup>, par la société Marcherey-Nagel) en suspension dans 160 cm<sup>3</sup> de toluène par distillation d'un volume de 60 cm<sup>3</sup>. On ajoute alors 6 cm<sup>3</sup>
- 5 d'allyltriéthoxysilane, puis on chauffe au reflux pendant 3 heures. L'analyse d'un prélèvement (C = 0,62 % ; H < 30 %) montre que le produit contient 0,17 mM de restes allyles par gramme de produit. Pour désactiver les groupements silanols restants, on ajoute 4 cm<sup>3</sup> d'hexaméthylidisilazane, puis on
- 10 chauffe au reflux pendant 45 minutes. Après filtration sur verre fritté n° 3, lavages successifs par du toluène, de l'acétone, de l'eau, de l'éthanol, de l'acétone et de l'éther diéthylique, on obtient un produit dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 15 - analyse élémentaire : C = 0,86 % ; H < 0,30 %.

#### EXEMPLE B

- En opérant comme indiqué ci-dessus, mais en utilisant le polysaccharide obtenu à l'exemple 2 et une silice sphérique fonctionnalisée dont la granulométrie est de 5  $\mu\text{m}$  et la
- 20 porosité de 100 Å, comme support, à raison de 50 % en poids de polysaccharide par rapport au support, on obtient une phase stationnaire chirale dont les caractéristiques sont les suivantes :
- analyse élémentaire : C = 20,20% ; H = 2,81% ; N = 1,37%
- 25 - teneur en sélecteur chirale : 26 % en poids.

La silice fonctionnalisée a été obtenue de la même manière que dans l'exemple A, mais à partir de la silice 5  $\mu\text{m}$ , 100 Å, commercialisée sous la marque Nucleosil<sup>®</sup>, par la société Marcherey-Nagel.

30

#### EXEMPLE C

- En opérant comme indiqué ci-dessus, mais en utilisant le polysaccharide obtenu à l'exemple 3 et de la silice fonctionnalisée telle qu'obtenue à l'exemple B, comme support, à
- raison de 25 % en poids de polysaccharide par rapport au
- 35 support, on obtient une phase stationnaire chirale dont les caractéristiques sont les suivantes :
- analyse élémentaire : C = 15,58% ; H = 2,02% ; N = 0,94%
- teneur en sélecteur chirale : 21,0 % en poids.

EXEMPLE D

En opérant comme indiqué ci-dessus, mais en utilisant le polysaccharide obtenu à l'exemple 4 et de la silice fonctionnalisée telle qu'obtenue à l'exemple B comme support, à  
5 raison de 25 % en poids de polysaccharide par rapport au support, on obtient une phase stationnaire chirale dont les caractéristiques sont les suivantes :

- analyse élémentaire : C = 12,35% ; H = 1,92% ; N = 1,06%
- teneur en sélecteur chirale : 16,1 % en poids.

10

EXEMPLE E

En opérant comme indiqué ci-dessus, mais en utilisant le polysaccharide obtenu à l'exemple 5 et de la silice fonctionnalisée telle qu'obtenue selon l'exemple B comme support, à raison de 20 % en poids de polysaccharide par rapport au support, on obtient une phase stationnaire chirale  
15 dont les caractéristiques sont les suivantes :

- analyse élémentaire : C = 11,38% ; H = 1,89% ; N = 0,79%
- teneur en sélecteur chirale : 12 % en poids.

EXEMPLE F

En opérant comme indiqué ci-dessus, mais en utilisant le polysaccharide obtenu à l'exemple 3 et du graphite (250 Å; commercialisé sous la marque Hypercarb<sup>®</sup>, par la société Shandon), comme support, à raison de 25 % du poids de polysaccharide par rapport au support, on obtient une  
25 phase chirale stationnaire dont les caractéristiques sont les suivantes :

- analyse élémentaire : N = 0,80 %
- teneur en sélecteur chirale : 20 % en poids.

EXEMPLE G

En opérant comme indiqué ci-dessus, mais en utilisant le polysaccharide obtenu à l'exemple 3 et de l'alumine (Sphérisorb<sup>®</sup> 5 µm, A5Y), comme support, à raison de 25 % du poids de polysaccharide par rapport au support, on obtient une phase chirale stationnaire dont les caractéristiques  
35 sont les suivantes :

- analyse élémentaire : C = 12,48 % ; H = 1,83 % ; N = 0,84 %
- teneur en sélecteur chirale : 20 % en poids.



EXEMPLE H

En opérant comme indiqué ci-dessus, mais en utilisant le polysaccharide obtenu à l'exemple 6 et de la silice fonctionnalisée telle qu'obtenue dans l'exemple B comme support, à raison de 20 % du poids de polysaccharide, on obtient une phase chirale stationnaire dont les caractéristiques sont les suivantes :

- analyse élémentaire : C = 13,84 % ; H = 2,28 % ; N = 0,73 %
- teneur en sélecteur chirale : 17,6 % en poids.

10

EXEMPLE I

En opérant comme indiqué ci-dessus, mais en utilisant le polysaccharide obtenu à l'exemple 7 et de la silice fonctionnalisée telle qu'obtenue dans l'exemple B comme support, à raison de 20 % du poids de polysaccharide, on obtient une phase chirale stationnaire dont les caractéristiques sont les suivantes :

- analyse élémentaire : C = 11,45 % ; H = 1,78 % ; N = 1,21 %
- teneur en sélecteur chirale : 15 % en poids.

EXEMPLE J

En opérant comme indiqué ci-dessus, mais en utilisant le polysaccharide obtenu à l'exemple 8 et de la silice fonctionnalisée telle qu'obtenue dans l'exemple B comme support, à raison de 25 % du poids de polysaccharide, on obtient une phase chirale stationnaire dont les caractéristiques sont les suivantes :

- analyse élémentaire : : C = 13,13 % ; H = 2,29 %.
- teneur en sélecteur chirale : 17 % en poids.

EXEMPLE K

En opérant comme indiqué ci-dessus, mais en utilisant le polysaccharide obtenu à l'exemple 9 et de la silice fonctionnalisée telle qu'obtenue dans l'exemple B comme support, à raison de 20 % du poids de polysaccharide, on obtient une phase chirale stationnaire dont les caractéristiques sont les suivantes :

- analyse élémentaire : C = 14,03 % ; H = 2,53 % ; N = 0,64 %
- teneur en sélecteur chirale : 15 % en poids.

#### EXEMPLE L

- En opérant comme indiqué ci-dessus, mais en utilisant
- 5 le polysaccharide obtenu à l'exemple 3 et de la silice (5  $\mu$ , 100 Å, commercialisée sous la marque Nucleosil<sup>®</sup>, par la société Marcherey-Nagel), comme support, à raison de 20 % du poids de polysaccharide, on obtient une phase chirale stationnaire dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 10 - analyse élémentaire : C = 12,84 % ; H = 2,02 % ; N = 0,90 %
- teneur en sélecteur chirale : 18 %.

#### EXEMPLE M

- En opérant comme indiqué ci-dessus, mais en utilisant le polysaccharide obtenu à l'exemple 3 et de la silice
- 15 dont on a désactivé les groupes silanol comme support, à raison de 20 % du poids de polysaccharide, on obtient une phase chirale stationnaire dont les caractéristiques sont les suivantes :
- analyse élémentaire : C = 12,65 % ; H = 2,14 % ; N = 0,71 %
- 20 - teneur en sélecteur chirale : 15 % en poids.

La silice dont on a désactivé les groupes silanol est préparée de la manière suivante :

- On déshydrate 2,2 g de silice (5  $\mu$ m, 100 Å, commercialisée sous la marque Nucleosil<sup>®</sup>, par la société Marcherey-
- 25 Nagel), par distillation azéotropique comme indiqué dans l'exemple A. On ajoute ensuite 2 cm<sup>3</sup> d'hexaméthylidisilazane et on chauffe à reflux pendant 2 heures. Après filtration et lavage comme indiqué dans l'exemple A, on obtient un produit dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 30 - analyse élémentaire : C = 3,63 % ; H = 1,21%.

- Dans le tableau suivant sont rassemblés les résultats qui ont été obtenus pour la séparation des isomères d'un produit racémique par chromatographie liquide en utilisant les phases stationnaires chirales selon l'invention en phase
- 35 normale ou en phase reverse.

## 1) Chromatographie en phase normale

Phase stationnaire	Produit racémique	t <sub>0</sub>	t <sub>r1</sub>	t <sub>r2</sub>	k' <sub>1</sub>	$\alpha$	Eluant (V-V)
Exemple A	Trifluoroanthryl-éthanol	1,70	2,79	3,05	0,64	1,24	Hexane-Isopropanol
Exemple B	Trifluoroanthryl-éthanol	1,95	3,62	5,12	0,86	1,90	Heptane-Isopropanol (80-20)
	métoprolol	1,65	6,10	8,40	2,70	1,52	Heptane-Isopropanol -Et <sub>2</sub> NH (80-20-0,1)
	propranolol	1,65	7,03	9,21	3,26	1,41	Heptane-Isopropanol -Et <sub>2</sub> NH (80-20-0,1)
	diltiazem	3,23	18,92	20,00	4,86	1,07	Heptane-Isopropanol -Et <sub>2</sub> NH (80-20-0,1)
	ibuprofen	1,68	4,66	4,96	1,77	1,10	Heptane-Isopropanol -TFA (98-2-traces)
	naproxen	1,68	15,28	17,96	8,10	1,20	Heptane-Isopropanol -TFA (98-2-traces)
Exemple C	acide phényl-propionique	1,68	6,88	7,43	3,10	1,11	Heptane-Isopropanol -TFA (98-2-traces)
	trifluoroanthryl-éthanol	2,00	3,06	4,25	0,53	2,12	Heptane-Isopropanol (80-20)
	lorazepam	2,00	8,68	11,8	3,34	1,47	Heptane-Isopropanol (95-5)
	trifluoroanthryl-éthanol	1,74	4,00	6,37	1,30	2,05	Heptane-Chloroforme (25-75)
Exemple D	benzoïne	1,87	12,2	15,6	5,54	1,32	Heptane-Chloroforme (90-10)
	trifluoroanthryl-éthanol	2,00	2,85	3,67	0,43	1,96	Heptane-Isopropanol (80-20)
	lorazepam	2,00	9,73	12,2	3,87	1,32	Heptane-Isopropanol (80-20)

Exemple E	trifluoroanthryl- éthanol	1,90	2,64	3,88	0,39	2,68	Heptane-Isopropanol (80-20)
	trifluoroanthryl- éthanol	1,85	3,82	6,59	1,06	2,41	Dichlorométhane- Heptane-Isopropanol (20-80-2,5)
	lorazepam	1,90	6,01	7,69	2,16	1,41	Heptane-Isopropanol (80-20)
Exemple F	3,5-DNBAlaOMe	1,82	9,18	10,20	4,04	1,14	Heptane-chloroforme (25-75)
	2-(p-biphényloxy) propionate d'éthyle	1,95	4,32	4,58	1,22	1,11	Heptane-chloroforme (90-10)
Exemple G	3,5-DMeBAlaOMe	1,40	4,37	4,72	2,12	1,12	Heptane-chloroforme (75-25)
	2-(p-biphényloxy) propionate d'éthyle	1,95	4,32	4,58	1,22	1,11	Heptane-chloroforme (90-10)
Exemple H	3,5-DNBPheOMe	1,86	8,68	11,09	3,67	1,35	Heptane-isopropanol (80-20)
	3,5-DNBPheOMe	1,90	3,46	4,06	0,82	1,39	Heptane-chloroforme (50-50)
	benzoïne	1,86	3,23	3,78	0,73	1,40	Heptane-Isopropanol (80-20)
	benzoïne	1,90	2,48	2,57	0,30	1,15	Heptane-chloroforme (50-50)
	binaphtol	1,86	4,00	4,46	1,15	1,22	Heptane-isopropanol (90-10)
	warfarine	1,88	16,00	18,22	7,50	1,16	Heptane-isopropanol (90-10)

Exemple I	3,5-DNBValOMe	1,91	8,66	9,86	4,66	1,19	Heptane-isopropanol (80-20)
	3,5-DNBValOMe	1,86	4,12	4,69	1,22	1,25	Heptane-chloroforme (50-50)
	benzoïne	1,91	5,26	6,00	1,76	1,22	Heptane-isopropanol (80-20)
	trifluoroanthryl éthanol	1,91	3,62	4,15	0,90	1,31	Heptane-isopropanol (80-20)
	trifluoroanthryl éthanol	1,86	5,21	5,13	1,80	1,15	Heptane-chloroforme (50-50)
	oxazepam	1,91	9,81	12,03	4,14	1,28	Heptane-isopropanol (80-20)
	warfarine	1,91	6,48	8,00	2,40	1,33	Heptane-isopropanol (80-20)
Exemple J	base de Tröger	1,94	3,83	3,93	0,98	1,05	Heptane-isopropanol (90-10)
	1,1-diméthoxy-binaphtol	1,94	3,85	4,29	0,99	1,23	Heptane-isopropanol (90-10)
	2-(p-biphényloxy) propionate d'éthyle	1,94	3,03	3,30	0,56	1,24	Heptane-isopropanol (90-10)
	oxazepam	1,94	6,88	7,65	2,57	1,16	Heptane-isopropanol (80-20)
Exemple K	trifluoroanthryl éthanol	2,07	2,88	6,62	1,85	1,19	Heptane-isopropanol (98-2)
	trifluoroanthryl éthanol	2,06	2,96	11,17	3,83	1,15	Heptane-chloroforme (90-10)
Exemple L	3,5-DNBValOMe	1,84	5,13	5,43	1,79	1,09	Heptane-chloroforme (25-75)
	2-(p-biphényloxy) propionate d'éthyle	1,96	4,02	4,29	1,06	1,13	Heptane-chloroforme (90-10)
Exemple M	3,5-DNBValOMe	1,79	3,15	3,42	0,76	1,20	Heptane-chloroforme (25-75)
	2-(p-biphényloxy) propionate d'éthyle	1,91	3,29	3,52	0,72	1,17	Heptane-chloroforme (90-10)

## 2) Chromatographie en phase reverse

Phase stationnaire	Produit racémique	t <sub>0</sub>	t <sub>r1</sub>	t <sub>r2</sub>	k' <sub>1</sub>	$\alpha$	Eluant
Exemple B	lorazepam	0,90	4,15	4,50	3,61	1,11	Méthanol-Eau (80-20)
	lormetazepam	0,90	5,27	5,79	4,86	1,12	Méthanol-Eau (80-20)
	benzoïne	0,90	3,40	3,74	2,78	1,14	Méthanol-Eau (80-20)
	base de Tröger	0,90	8,30	9,56	8,22	1,17	Méthanol-Eau (80-20)
	2(p-biphényloxy) propionate d'éthyle	0,90	10,00	11,20	10,11	1,13	Méthanol-Eau (80-20)
Exemple E	trifluoroanthryl-éthanol	1,90	4,55	5,86	1,39	1,49	Méthanol-Eau (80-20)
	lorazepam	1,90	3,05	3,55	0,61	1,43	Méthanol-Eau (80-20)
	lormetazepam	1,90	3,29	3,67	0,73	1,27	Méthanol-Eau (80-20)
	benzoïne	1,90	2,82	2,96	0,48	1,15	Méthanol-Eau (80-20)
	trans-stilbène oxyde	1,90	5,71	7,31	1,42	1,42	Méthanol-Eau (80-20)
	2(p-biphényloxy) propionate d'éthyle	1,90	3,31	3,48	0,74	1,12	Méthanol-Eau (80-20)
Exemple F	lormetazepam	1,93	9,76	11,79	4,05	1,26	Acétonitrile-Eau (40-60)
	warfarine	1,80	4,71	6,60	1,62	1,65	Acétonitrile-Eau (40-60)
	pindolol	1,80	2,26	2,61	0,26	1,76	Acétonitrile-Tampon phosphate 0,03M, pH 5,8 (60-40)



gène, et que dans au moins une partie des unités structurales constituant le polysaccharide, l'un au moins des symboles  $R_1$ ,  $R_2$  ou  $R_3$  représente un radical de formule générale (II) et l'un au moins des symboles  $R_1$ ,  $R_2$  ou  $R_3$  représente un radical de formule générale (III).

2 - Polysaccharide selon la revendication 1 dans lequel les radicaux arylènes ou aryles contenus respectivement dans les radicaux de formule générale (II) et (III) sont substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, les radicaux alkoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone et les groupes nitro.

3 - Polysaccharide selon la revendication 2 caractérisé en ce que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou naphtyles et/ou les radicaux arylènes sont des radicaux phénylènes ou naphtylènes.

4 - Polysaccharide selon l'une des revendications 1, 2 ou 3, caractérisé en ce que le degré de polymérisation est compris entre 5 et 2000.

5 - Polysaccharide selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il contient de 0,05 à 2,95 groupes de formule générale (II) par unité structurale et de 0,05 à 2,95 groupes de formule générale (III) par unité structurale.

6 - Procédé de préparation d'un polysaccharide selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'on fait agir sur un polysaccharide non modifié :

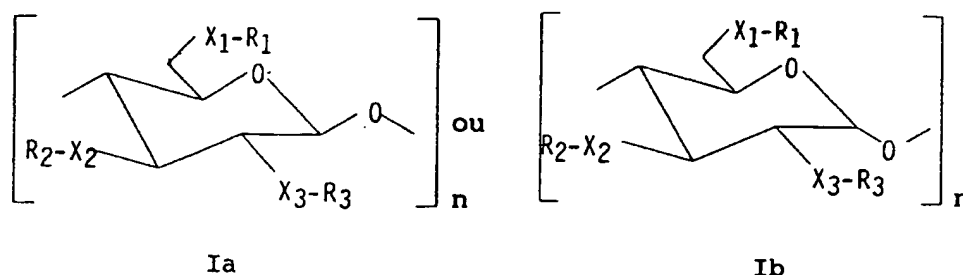
- un produit de formule générale  $R-(CH=CH-CH_2)_m-A-Y_1$  (IV) dans laquelle A est défini comme dans la revendication 1 et  $Y_1$  représente un atome d'halogène ou un reste  $-N=C=O$  ou  $-N=C=S$  ou un reste  $-CO-Z$  dans lequel Z représente un atome d'halogène pour introduire un radical éthylénique de formule générale (II) ;

- et un isocyanate ou un isothiocyanate de formule générale  $A_2-N=C=X$  (V) dans laquelle  $A_2$  est défini comme dans la revendication 1 et X représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un produit de formule générale  $A_2-A_1-CO-Z_1$



(VI) dans laquelle  $A_2$  et  $A_1$  sont définis comme dans la revendication 1, et  $Z_1$  représente un atome d'halogène, pour introduire un radical de formule générale (III).

7 - Phase stationnaire chirale utile pour la séparation des isomères d'un composé racémique selon les techniques chromatographiques, caractérisée en ce qu'elle contient un polysaccharide fixé par liaison covalente ou par réticulation sur un support éventuellement fonctionnalisé, ledit polysaccharide étant choisi parmi les polysaccharides constitués par des unités structurales formant une chaîne linéaire ou ramifiée et qui peuvent être représentées par l'une des formules générales Ia ou Ib ci-dessous



dans lesquelles :

- 15 a) les symboles  $X_1$ ,  $X_2$  et  $X_3$ , identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène ou le groupement -NH ;  
b) les symboles  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$ , identiques ou différents, représentent :

- un radical éthylénique ayant la formule générale  $R-(CH=CH-CH_2)_m-A-Y-$  (II) dans laquelle m est un nombre entier non nul au plus égal à 5, R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle substitué ou non, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 8 atomes de carbone, Y représente une simple liaison ou un groupement  $-NH-CO-$  ou un groupement  $-NH-CS-$  ou un groupement  $-CO-$ , A représente une simple liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié ayant de 1 à 21 atomes de carbone, ou un radical arylène ayant de 6 à 18 atomes de carbone ou un radical aralkylène ayant de 7 à 40 atomes de carbone.

30 - ou un radical ayant la formule  $A_2-A_1-CX-$  (III) dans laquelle X représente un atome d'oxygène ou de soufre,  $A_1$

représente une simple liaison ou un groupement -NH- et A<sub>2</sub> représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 24 atomes de carbone ou un radical aryle ayant de 6 à 24 atomes de carbone ou un radical aralkyle ayant de 7 à 36 atomes de carbone ou un radical alkylaryle ayant de 7 à 18 atomes de carbone,

- ou un atome d'hydrogène ou un groupe NO<sub>2</sub>.

n étant un nombre entier compris entre 5 et 2000, étant entendu que dans chaque unité structurale Ia ou Ib, l'un au moins des symboles X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> et X<sub>3</sub> représente un atome d'oxygène, et que dans au moins une partie des unités structurales constituant le polysaccharide, l'un au moins des symboles R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> ou R<sub>3</sub> représente un radical de formule générale (II).

8 - Phase stationnaire chirale selon la revendication 7, caractérisée en ce que dans la formule du polysaccharide, l'un au moins des symboles R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> ou R<sub>3</sub> représente un radical de formule générale (III) dans lequel A<sub>2</sub> représente un radical aryle ayant de 6 à 24 atomes de carbone ou un radical aralkyle ayant de 7 à 36 atomes de carbone ou un radical alkylaryle ayant de 7 à 18 atomes de carbone.

9 - Phase stationnaire chirale selon l'une des revendications 7 ou 8, caractérisée en ce que le support est un support minéral ou organique.

10 - Phase stationnaire chirale selon la revendication 9, caractérisée en ce que le support minéral est choisi parmi la silice, l'alumine et le graphite.

11 - Phase stationnaire chirale selon la revendication 9, caractérisée en ce que le support organique est un polymère naturel ou synthétique.

12 - Phase stationnaire chirale selon la revendication 11, caractérisée en ce que le support organique est un polymère acrylique.

13 - Phase stationnaire chirale selon l'une des revendications 7 ou 8, caractérisée en ce que le support est fonctionnalisé par introduction d'un groupement portant une double liaison carbone-carbone.

14 - Phase stationnaire chirale selon l'une des revendications 7 à 13, caractérisée en ce que la granulométrie du support est comprise entre 3 et 60  $\mu\text{m}$ .

5 15 - Phase stationnaire chirale selon l'une des revendications 8 à 14, caractérisée en ce que la quantité de polysaccharide liée au support est comprise entre 1 et 50 % en poids.

10 16 - Phase stationnaire chirale utile pour la séparation des isomères d'un composé racémique, caractérisée en ce qu'elle est constituée par un polysaccharide obtenu sous forme de microbilles puis réticulé à sec, le dit polysaccharide étant constitué par des unités structurales formant une chaîne linéaire ou ramifiée et qui peuvent être représentées par l'une des formules générales Ia ou Ib ci-dessus dans  
15 lesquelles :

a) les symboles  $X_1$ ,  $X_2$  et  $X_3$ , identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène ou le groupement  $-\text{NH}$  ;

b) les symboles  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$ , identiques ou différents, représentent :

20 - un radical éthylénique ayant la formule générale  $\text{R}-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_m-\text{A}-\text{Y}-$  (II) dans laquelle  $m$  est un nombre entier non nul au plus égal à 5,  $\text{R}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle substitué ou non, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 8 atomes de carbone,  $\text{Y}$  représente  
25 une simple liaison ou un groupement  $-\text{NH}-\text{CO}-$  ou un groupement  $-\text{NH}-\text{CS}-$  ou un groupement  $-\text{CO}-$ ,  $\text{A}$  représente une simple liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié ayant de 1 à 21 atomes de carbone, ou un radical arylène ayant de 6 à 18 atomes de carbone ou un radical aralkylène ayant de 7 à 40  
30 atomes de carbone,

- ou un radical ayant la formule  $\text{A}_2-\text{A}_1-\text{CX}-$  (III) dans laquelle  $\text{X}$  représente un atome d'oxygène ou de soufre,  $\text{A}_1$  représente une simple liaison ou un groupement  $-\text{NH}-$  et  $\text{A}_2$  représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1  
35 à 24 atomes de carbone ou un radical aryle ayant de 6 à 24 atomes de carbone ou un radical aralkyle ayant de 7 à 36 atomes de carbone ou un radical alkylaryle ayant de 7 à 18 atomes de carbone,

- ou un atome d'hydrogène ou un groupe NO<sub>2</sub>.  
n étant un nombre entier compris entre 5 et 2000, étant  
entendu que dans chaque unité structurale Ia ou Ib, l'un au  
moins des symboles X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> et X<sub>3</sub> représente un atome d'oxy-  
5 gène, et que dans au moins une partie des unités structura-  
les constituant le polysaccharide, l'un au moins des symbo-  
les R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> ou R<sub>3</sub> représente un radical de formule générale  
(II).

17- Phase stationnaire chirale selon la revendication  
10 16, caractérisée en ce que, dans la formule du polysaccha-  
ride, l'un au moins des symboles R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> ou R<sub>3</sub> représente un  
radical de formule générale (III) dans lequel A<sub>2</sub> représente  
un radical aryle ayant de 6 à 24 atomes de carbone ou un  
radical aralkyle ayant de 7 à 36 atomes de carbone ou un  
15 radical alkylaryle ayant de 7 à 18 atomes de carbone.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. onal Application No  
PCT/FR 95/00008

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C08B11/187 C08B13/00 C08B15/06 C08B33/00 C08B37/08  
B01J20/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C08B B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY, vol.608, 1992, AMSTERDAM NL pages 421 - 425 I. D. CRUZADO ET AL 'Chiral separations by capillary electr. phoresis using cyclodextrin-containing gels'	7,9,11, 12
A	see page 421, right column, line 11 - page 422, left column, line 13 see page 422, left column, line 45 - page 422, right column, line 26 ---	1,4-6
A	US,A,4 565 857 (GRANT) 21 January 1986 see claims 1,2 ---	1
A	US,A,2 748 109 (A.L. ALLEWELT) 29 May 1956 see column 1, line 19 - line 36 ---	1
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 April 1995

Date of mailing of the international search report

24. 05. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Mazet, J-F

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 95/00008

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JOURNAL OF POLYMER SCIENCE, POLYMER CHEMISTRY EDITION, vol.30, no.11, 1992, NEW YORK US pages 2303 - 2312 M.-S. LIN ET AL. 'Syntheses and characterizations of allyl cellulose and glycidyl cellulose' see page 2304, right column, line 5 - line 23 ---	1,4-6
A	HIGH POLYMERS VOL. V, CELLULOSE AND CELLULOSE DERIVATIVES, PART II, ED. BY OTT & SPURLIN, SECOND EDITION 1954 pages 763 - 824 C. J. MALM & G. D. HIATT : 'Organic esters' see page 811, line 17 - line 19 ---	1,6
A	EP,A,0 281 951 (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 14 September 1988 see page 4, line 3 - line 34 see examples ---	1-4,6-12
A	US,A,4 539 399 (ARMSTRONG) 3 September 1985 see abstract see example 5 ---	7,9,10, 13
A	DATABASE WPI Week 8847, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 88-335637 & JP,A,63 250 327 (DAICEL CHEM. IND. KK.) 18 October 1990 see abstract -----	7-10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No

PCT/FR 95/00008

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-4565857	21-01-86	AU-B- 580810 AU-A- 4985085 CA-A- 1239237 EP-A, B 0183461 JP-A- 61136535	02-02-89 29-05-86 12-07-88 04-06-86 24-06-86
US-A-2748109	29-05-56	NONE	
EP-A-0281951	14-09-88	JP-A- 1203402 DE-D- 3850148 DE-T- 3850148 EP-A- 0552824 US-A- 4861872	16-08-89 21-07-94 22-09-94 28-07-93 29-08-89
US-A-4539399	03-09-85	NONE	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den. le Internationale No

PCT/FR 95/00008

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C08B11/187 C08B13/00 C08B15/06 C08B33/00 C08B37/08  
B01J20/32

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C08B B01J

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY, vol.608, 1992, AMSTERDAM NL pages 421 - 425 I. D. CRUZAN ET AL. 'Chiral separations by capillar, electrophoresis using cyclodextrin-containing gels'	7,9,11, 12
A	voir page 421, colonne de droite, ligne 11 - page 422, colonne de gauche, ligne 13 voir page 422, colonne de gauche, ligne 45 - page 422, colonne de droite, ligne 26 ---	1,4-6
A	US,A,4 565 857 (GRANT) 21 Janvier 1986 voir revendications 1,2 ---	1
A	US,A,2 748 109 (A.L. ALLEWELT) 29 Mai 1956 voir colonne 1, ligne 19 - ligne 36 ---	1
	-/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

25 Avril 1995

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

24. 05. 95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Mazet, J-F



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der. le Internationale No

PCT/FR 95/00008

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>JOURNAL OF POLYMER SCIENCE, POLYMER CHEMISTRY EDITION, vol.30, no.11, 1992, NEW YORK US pages 2303 - 2312 M.-S. LIN ET AL. 'Syntheses and characterizations of allyl cellulose and glycidyl cellulose' voir page 2304, colonne de droite, ligne 5 - ligne 23</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1,4-6
A	<p>HIGH POLYMERS VOL. V, CELLULOSE AND CELLULOSE DERIVATIVES, PART II, ED. BY OTT &amp; SPURLIN, SECOND EDITION 1954 pages 763 - 824 C. J. MALM &amp; G. D. HIATT : 'Organic esters' voir page 811, ligne 17 - ligne 19</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1,6
A	<p>EP,A,0 281 951 (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 14 Septembre 1988 voir page 4, ligne 3 - ligne 34 voir exemples</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-4,6-12
A	<p>US,A,4 539 399 (ARMSTRONG) 3 Septembre 1985 voir abrégé voir exemple 5</p> <p style="text-align: center;">---</p>	7,9,10, 13
A	<p>DATABASE WPI Week 8847, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 88-335637 &amp; JP,A,63 250 327 (DAICEL CHEM. IND. KK.) 18 Octobre 1990 voir abrégé</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	7-10

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De la Recherche Internationale No

PCT/FR 95/00008

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A-4565857	21-01-86	AU-B- 580810	02-02-89
		AU-A- 4985085	29-05-86
		CA-A- 1239237	12-07-88
		EP-A, B 0183461	04-06-86
		JP-A- 61136535	24-06-86
-----			
US-A-2748109	29-05-56	AUCUN	
-----			
EP-A-0281951	14-09-88	JP-A- 1203402	16-08-89
		DE-D- 3850148	21-07-94
		DE-T- 3850148	22-09-94
		EP-A- 0552824	28-07-93
		US-A- 4861872	29-08-89
-----			
US-A-4539399	03-09-85	AUCUN	
-----			